Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Direktor : Professor Dr.med. R.-E. Bader

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNGSKINETIK DES NITROFURANTOINS IN GEGENWART VON SULFADIAZIN MIT HILFE DES WARBURG-APPARATES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gisela Grimm , geb. Wellmann
aus Grünberg / Schlesien

1974

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Direktor : Professor Dr.med. R.-E. Bader

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNGSKINETIK DES NITROFURANTOINS IN GEGENWART VON SULFADIAZIN MIT HILFE DES WARBURG-APPARATES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gisela Grimm , geb. Wellmann
aus Grünberg / Schlesien

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr.med. W. Höfler

1. Berichterstatter : Priv.Doz. Dr.med. U. Ullmann
2. Berichterstatter : Professor Dr.med. R.-E. Bader

Gewidmet

meinen Eltern, meinem Mann und unseren beiden Töchtern

sowie

dem sehr verehrten Herrn Dr.med. Kurt Gärtner

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0096

INHALT

A. Einleitung 1

B. Material und Methodik 2

1. Verwendete Bakterienstämme 2

2. Verwendete Reagenzien 2

3. Warburg-Apparat 3
a. Prinzip 3
b. Warburg-Apparat und Reaktionsgefäße . . 3
c. Beschickung der Manometer- und Einsatzgefäße 4
d. Ablesung und Berechnung der Ergebnisse . . 6

4. Kultur-Medien 7
a. Nährmedium 7
b. Stickstoff-freies Medium 7

5. Wirkstoffe 7
a. Sulfadiazin 7
b. Nitrofurantoin 7
c. p-Aminobenzoesäure 8

6. Inokulum 8

C. Ergebnisse 10

1. Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz . . 10

2. Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase 10

3. Alleinige Nitrofurantoin-Wirkung 11

4. Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase 12

5. Nitrofurantoin-Wirkung auf die Ruhe-Atmung der Bakterien in Stickstoff-freiem Medium . . . 16

6. Nitrofurantoin-Wirkung auf E.coli nach durch p-Aminobenzoesäure aufgehobener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase 17

D. Besprechung der Ergebnisse 19

1. Bemerkungen zu Material und Methodik . . . 19

2. Beurteilung von Antibiotika-Kombinationen . . 20

3. Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination . . . 22

4. Gegenüberstellung von eigenen Untersuchungs-Ergebnissen und Literatur-Berichten . . . 23

5. Folgerungen für die Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombinations-Therapie 25

E. Zusammenfassung 28

F. Tabellen und Abbildungen der Ergebnisse . . . 29

G. Literatur 66

A. EINLEITUNG

1969 wurde die Chemotherapeutika-Kombination Sulfadiazin-Nitrofurantoin in die Therapie eingeführt. Mehrere Autoren beschrieben 1970 ihren Vorzug (26).

SAUER und VÖMEL (24) fanden durch Darstellung der Minimalen Hemmkonzentrationen in Loewe-Diagrammen (33) eine synergistische Wirkung der Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination auf 9 von 13 E.-coli-Stämme.

Diese Befunde konnten inzwischen bei diagnostischen Resistenzbestimmungen von einigen Autoren bestätigt (5, 6, 7, 21, 29), von anderen jedoch nicht erhoben werden (8, 9).

SAUER und VÖMEL (24) bewiesen weiterhin, daß Nitrofurantoin auf E.-coli auch bakterizid wirkt, wenn der Mikroorganismus vorher durch Sulfadiazin in Bakteriostase gebracht wurde. Jedoch trafen die genannten Autoren die Beobachtung

1. nur bei einem Stamm und
2. ist dieser Befund nicht unbedingt zu erwarten nach den Kombinationsregeln von JAWETZ und GUNNISON (13), welche unter anderem besagen, daß sehr häufig ein bakterizid wirkendes Chemotherapeutikum seine Wirksamkeit nicht entfaltet in Gegenwart eines bakteriostatisch wirkenden.

In den eigenen Untersuchungen wird in Simultanexperimenten die Wirkung des Nitrofurantoin

1. allein,
2. während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase und
3. während Bakteriostase in N-freiem Medium

auf die Atmungsleistung von Bakterien analysiert.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Verwendete Bakterienstämme :

Der Fragestellung entsprechend konnten nur Bakterienstämme untersucht werden, die unter den Bedingungen des Warburg-Gerätes durch Sulfadiazin in Bakteriostase versetzbar sind. Außerdem mußte in zahlreichen Vorversuchen jenes optimale, reproduzierbare Bakterieninokulum gesucht werden, das gut meßbare Atmungswerte liefert und trotzdem mit der gewählten Sulfadiazin-Konzentration von 50 beziehungsweise 200 mcg / ml in Bakteriostase gebracht werden kann.

Unter diesen Verhältnissen wurden von 50 Untersuchungen unter aeroben Bedingungen

11 Escherichia-coli-,
10 Proteus-morganii- und
3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämme

ausgewertet.

Die Bakterienstämme stammten aus den diagnostischen Laboratorien des Instituts für medizinische Mikrobiologie und klinische Chemie Weingarten und zeigten die in Tabelle 1 (S. 30) zusammengestellten, im Agar-Verdünnungstest mit DST-Agar (Oxoid, Wesel) ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Sulfadiazin und Nitrofurantoin.

2. Folgende Reagenzien kamen zur Anwendung :

a. D.S.T.-Agar (Oxoid, Wesel, Bestell-Nr. CM 261)
b. Sensitivity Test Broth (Oxoid, Wesel, Bestell-Nr. CM 245)
c. Milchsäure, etwa 90 %, reinst (Merck, Darmstadt, Art. 366)
d. Nitrofurantoin, als Furadantin$^{(R)}$-DTI von der Firma Boehringer Mannheim freundlicherweise zur Verfügung gestellt

e. Sulfadiazin, als Reinsubstanz von der Firma L.Heumann Nürnberg freundlicherweise zur Verfügung gestellt

f. 4-Aminobenzoesäure (Merck, Darmstadt, Art. 822312)

g. Natronlauge 20 % (Merck, Darmstadt, Art. 5594)

h. 0,2 N Natronlauge (Merck, Darmstadt, Art. 9140)

i. 2 N Natronlauge (Merck, Darmstadt, Art. 9136)

3. Warburg-Apparat :

a. Prinzip :

1923 entwickelte WARBURG eine mikromanometrische Methode zur genauen Messung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxydbildung bei Stoffwechselvorgängen in biologischem Material.

Auf diese Weise kann auch die Atmung von Mikroorganismen beobachtet werden.

Es gilt als sicher, daß die Atmungsleistung der Bakterien direkt proportional ihrer Vermehrung ist (20).

Beim Stoffwechsel unter aeroben Bedingungen wird aus dem geschlossenen System Sauerstoff verbraucht, während das bei der Oxydation gebildete Kohlendioxyd von 20 % iger Natronlauge gebunden wird. Den Sauerstoffverbrauch registriert man durch regelmäßige Ablesungen an der Manometerskala.

b. Warburg-Apparat und Reaktionsgefäße :

Für meine Arbeit benutzte ich den Warburg-Apparat V 05 (Firma Braun-Melsungen), der in einem runden Wasserbad 14 Manometer mit Manometergefäßen aufnehmen kann. Die Bebrütungstemperatur betrug 37°C, die Schüttelfrequenz 120 pro Minute bei einer Amplitude von 5 cm.

Die geeichten Manometergefäße mit einem Volumen von ca. 20 ml besaßen 2 Magnet-Einsatzgefäße zur Aufnahme der Chemotherapeutika, so daß bei Wirkstoffzugabe das Manometergefäß nicht aus dem Wasserbad genommen werden mußte.

c. Beschickung der Manometer- und Einsatzgefäße :

In den Absorptionseinsatz jedes Manometergefäßes wurden 0,2 ml 20 % ige Natronlauge sowie zur Vergrößerung der Oberfläche ein mehrfach gefaltetes Filterpapier gegeben.

In den Hauptraum der Manometergefäße 1-8 wurden je 3 ml Sensitivity-Test-Broth-Bakterien-Suspension (siehe B.6., S. 8) und in die Gefäße 9-11 je 3 ml einer Bakterien-Suspension in Natrium-Laktat-Lösung pipettiert.

Die weitere Beschickung der Manometer- und Magnetein-satzgefäße entsprach meinen Fragestellungen und geschah folgendermaßen :

Manometergefäß 1 : Vermehrung ohne Wirkstoffzusatz.

Manometergefäß 2 : Die Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase. Sulfadiazinzugabe bei Versuchsbeginn, 50 mcg/ml bei den Versuchen mit E.coli, 200 mcg/ml bei den Versuchen mit Proteus morganii und Pseudomonas aeruginosa.

Manometergefäß 3 : Die Wirkung von 50 mcg/ml Nitrofurantoin. Nitrofurantoin (50 mcg/ml) wurde zur Zeit jenes Sauerstoffverbrauchs, welcher der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase entsprach, zugegeben.

Manometergefäß 4 : Die Wirkung von 200 mcg/ml Nitrofurantoin. Die Zugabe erfolgte gleichermaßen wie in Manometergefäß 3.

Manometergefäß 5 : Die Nitrofurantoin-Wirkung von 50 mcg/ml während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase.
Die Zugabe des Nitrofurantoins (50 mcg/ml) erfolgte nach eingetretener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase.

Manometergefäß 6 : Die Nitrofurantoin-Wirkung von 200 mcg/ml während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase.
Die Zugabe erfolgte wie bei Manometer-gefäß 5.

Manometergefäß 7 : Abbruch der durch 200 mcg/ml Sulfa-diazin-bedingten Bakteriostase durch p-Aminobenzoesäure (10,7 mcg/ml).

Manometergefäß 8 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) unmittelbar nach Aufhebung der Sulfa-diazin-bedingten Bakteriostase durch p-Aminobenzoesäure.

Manometergefäß 9 : Ruheatmung (Bakteriostase) in N-freiem Medium (Natriumlaktat, 2 % ig, pH 7,4).

Manometergefäß 10: Nitrofurantoinwirkung (50 mcg/ml) auf die Bakterien in Natriumlaktat.

Manometergefäß 11: Nitrofurantoinwirkung (200 mcg/ml) auf Bakterien in Natriumlaktat.

Manometergefäß 12: Thermobarometer.

Da die Latenzzeit bis zum Eintritt der Sulfonamidwirkung 2-3 Bakterien-Generationen beträgt, war es zur Erzielung einer Bakteriostase notwendig, diesen Wirkstoff sofort bei Versuchsbeginn der Bakteriensuspension zuzugeben. Die übrigen Wirkstoffe wurden in Magneteinsatzgefäßen in die Manometergefäße gebracht, Nitrofurantoin (50 mcg/ml sowie 200 mcg/ml) in 0,1 ml Portionen, p-Aminobenzoesäure in 0,2 ml Portionen.
Zum gewünschten Versuchszeitpunkt löste man die außen am Manometergefäß angebrachten Magnete, so daß die Magnet-einsatzgefäße mit den Wirkstoffen in den Hauptraum der Manometergefäße kippten und sich entleerten.

d. Ablesung und Berechnung der Ergebnisse :

Alle 15 Minuten wurde der Apparat für 5 Minuten angehalten, um den Sauerstoff-Verbrauch abzulesen. Anschließend wurden die Manometer jeweils wieder in Null-Stellung gebracht. Auf diese Weise konnte man während der Versuchsdauer viele Einzelwerte ermitteln, die nach RITZERFELD (20) als sogenannte "Zuwachswerte" halblogarithmisch gegen die Zeit graphisch dargestellt werden.

Da die abgelesenen Manometerwerte Druckänderungen darstellen, ist eine Umrechnung auf das verbrauchte Sauerstoff-Volumen in µl erforderlich.

Diese Umrechnung erfolgte nach KOELLE (16) entsprechend folgender Formel : $x^{(\mu l)} = k \cdot h^{(mm)}$, wobei

$x^{(\mu l)}$ der verbrauchten Sauerstoff-Menge in µl, bezogen auf Normalbedingungen,

k einer Gefäßkonstanten und

$h^{(mm)}$ der abgelesenen, durch Thermobarometerstände korrigierten Manometer-Druckdifferenz entspricht.

Die Gefäßkonstante k wurde nach der Formel

$$k = \frac{V_g \cdot \frac{273}{T} + V_f \cdot \alpha}{P_o}$$

berechnet. Es bedeuten hierbei :

V_g Volumen des Gasraumes in Manometergefäß und Manometer,

V_f Volumen der eingebrachten Flüssigkeiten,

T Absolute Temperatur in ^oK während des Versuchs (Wasserbad)

α Bunsen'scher Absorptionskoeffizient, der bei den hier gewählten Versuchsbedingungen laut Tabelle (16) den Wert 0,0239 besitzt und

P_o Normaldruck, das heißt 760 mm Hg beziehungsweise 10000 mm Brodie-Säule (die Warburg-Manometer sind mit Brodie-Lösung gefüllt).

4. Kultur - Medien :

a. Nährmedium :

Alle Untersuchungen in den Manometergefäßen 1 - 8 erfolgten in p-Aminobenzoesäure-freier Sensitivity Test Broth der Firma OXOID (Code Nr. CM 245). *)
Es wurden 36 g in 1000 ml Aqua dest. gelöst, der pH-Wert auf 7,4 eingestellt und anschließend durch Sartorius-Membranfilter sterilfiltriert.

b. Stickstoffreies Medium :

2 %ige Milchsäure wurde mit 2 N und 0,2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt und sterilfiltriert.

5. Wirkstoffe :

a. Sulfadiazin :

Da die Bakteriensuspension im Manometergefäß bei E.coli 50 mcg Sulfadiazin / ml und bei Proteus morganii sowie Pseudomonas aeruginosa 200 mcg Sulfadiazin / ml enthalten sollte, wurden dem gewählten Volumen von 3 ml 150 beziehungsweise 600 mcg Sulfadiazin zugefügt. Die Zugabe bei Versuchsbeginn erfolgte mittels 100 µl Marburg-Pipette, so daß die eine Stammlösung 1500 mcg/ml, die andere 6000 mcg/ml enthielt.
Herstellung der Stammlösungen: 60 mg Sulfadiazin wurden in 2 ml 0,2 N Natronlauge gelöst und anschließend mit Aqua dest. auf 10 ml aufgefüllt, entsprechend 6000 mcg/ml. Für die E.-coli-Versuche wurde 1 ml der Stammlösung mit 3 ml Aqua dest. versetzt, entsprechend 1500 mcg/ml.

b. Nitrofurantoin :

Dieser Wirkstoff sollte bei allen Versuchen in den Konzentrationen 50 und 200 mcg/ml geprüft werden. Die Zugabe erfolgte in 100 µl-Portionen in den Magneteinsatzgefäßen.

*) Der Firma OXOID GmbH in Wesel sei für die Überlassung der Substanz herzlich gedankt.

Da reines Nitrofurantoin nahezu wasserunlöslich ist, wurde das gut wasserlösliche Natrium-Salz Furadantin-DTI (R) benutzt.

Herstellung der Stammlösung: 13 mg Furadantin-DTI (R) (= ca. 12 mg reines Nitrofurantoin) wurden in 2 ml Aqua dest. gelöst. Hiervon 100 µl in den Versuchsansatz von 3 ml pipettiert entsprach einer Konzentration von 200 mcg/ml.

FÜr die Versuchsansätze mit 50 mcg Nitrofurantoin / ml wurde 1 ml der Nitrofurantoin-Ausgangslösung in 3 ml Aqua dest. gegeben und davon 100 µl in die entsprechenden Manometergefäße.

c. p-Aminobenzoesäure :

Es wurden 16 mg p-Aminobenzoesäure in 100 ml Aqua dest. gelöst. 200 µl davon über Magneteinsatzgefäße zum gewünschten Versuchs-Zeitpunkt der 3-ml-Bakterien-suspension des Hauptraumes zugefügt, ergab die Konzentration von ca. 10,7 mcg/ml.

Alle Wirkstofflösungen wurden täglich frisch bereitet.

6. Inokulum :

Die Standardisierung des Inokulums erfolgte folgendermaßen :

Eine 14 Stunden alte Sensitivity-Test-Broth-Vorkultur wurde mit einem gleichen, sterilen Nährmedium durch TrÜbungsvergleich nach MAC FARLAND auf 200 Millionen Bakterien pro ml eingestellt. Der erforderliche TrÜbungsstandard wurde aus 0,06 ml wässrigem 1 % igem Bariumchlorid (Merck, Darmstadt, bereitet aus Art.1716) und 9,94 ml 1 % iger Schwefelsäure (Merck, Darmstadt, bereitet aus Art. 716) selbst hergestellt.

1,5 ml der auf diese Weise eingestellten Bakterien-Suspension zu 40 ml Sensitivity Test Broth pipettiert, ergab die Ausgangs-Bakteriensuspensionen, von denen in das 1.- 8. Manometergefäß je 3 ml überführt wurden. Die Einsaat betrug also $7,2 \times 10^6$ Bakterien pro ml beziehungsweise ca. $2,2 \times 10^7$ Bakterien pro Manometergefäß.

Das Inokulum für die Laktat-Medien der Gefäße 9-11 stammte von 14-stündigen D.S.T.-Vorkulturen. Hierzu wurden ca. 5 volle Ösen Bakterien-Material in 10 ml Medium homogen eingerieben.

C. ERGEBNISSE

Die Meßergebnisse der untersuchten Bakterienstämme sowie deren Mittelwerte sind in den Tabellen 2-29 (s.S. 31-54) zusammengestellt.
Die Abbildungen 1-10 (s.S. 56-65) zeigen die aus den Mittelwerten abgeleiteten Atmungskurven.

1. Die Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz :

Sie erreichte ein Maximum des Sauerstoff-Verbrauchs
bei den 11 E.-coli-Stämmen von 187 µl pro 15 Minuten 3 Stunden und 20 Minuten nach Versuchsbeginn beziehungsweise nach der 8. Ablesung (s.Tabelle 2, S. 31),
bei den 10 Proteus-morganii-Stämmen von 162 µl pro 15 Minuten 4 Stunden und 40 Minuten nach Versuchsbeginn beziehungsweise nach der 12.Ablesung (s.Tabelle 11, S. 40),
bei den 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen von 184 µl pro 15 Minuten 4 Stunden und 40 Minuten nach Versuchsbeginn beziehungsweise nach der 12.Ablesung (s.Tabelle 20, S. 49).

2. Die Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase :

Das bei Versuchsbeginn zugegebene Sulfadiazin erzeugte einen nahezu waagerechten Kurvenverlauf mit später leicht fallender Tendenz, einer Bakteriostase entsprechend (12),
bei den 11 E.-coli-Stämmen bei 57 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten nach 4 Stunden und 20 Minuten beziehungsweise nach der 11.Ablesung (s.Tabelle 3, S. 32),
bei den 10 Proteus-morganii-Stämmen bei 87 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten nach 4 Stunden und 20 Minuten beziehungsweise nach der 11.Ablesung (s.Tabelle 12, S. 41),
bei den 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen bei 80 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten nach 3 Stunden und

40 Minuten beziehungsweise nach der 9. Ablesung (s.Tabelle 21, S. 49).

3. Die alleinige Nitrofurantoin-Wirkung :

Bei E.coli führte Nitrofurantoin allein entsprechend der Minimalen Hemmkonzentration von 3,125 bis 12,5 mcg/ml mit beiden getesteten Konzentrationen (50 und 200 mcg/ml) zu einem sofortigen steilen Abfall der Atmungswerte, was einem bakteriziden Wirkungstyp entspricht. Zur Zeit der Nitrofurantoin-Zugaben lag der Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten bei 55 µl. Auf 50 mcg Nitrofurantoin pro ml sank der Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten nach 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise nach 8 Ablesungen auf ca. 14 µl (s.Tabelle 4, S. 33). Nach Zugabe von 200 mcg Nitrofurantoin pro ml sank der Atmungswert in gleicher Zeit auf 9 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten (s.Tabelle 5, S. 34).

Bei Proteus morganii, der eine mittlere Minimale Hemmkonzentration gegenüber Nitrofurantoin von 50-100 mcg/ml zeigte, konnte mit 50 mcg Nitrofurantoin pro ml im Vergleich zur Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz eine deutliche Depression der Atmungskurve, entsprechend einer unvollkommenen Bakteriostase, erreicht werden. Zur Zeit der Nitrofurantoin-Zugabe von 50 mcg/ml betrug der Sauerstoff-Verbrauch 68 µl pro 15 Minuten. 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise 8 Ablesungen später war ein allmählicher Anstieg auf 96 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten zu registrieren (s.Tabelle 13, S. 42). Der Sauerstoff-Verbrauch der Kontrollvermehrung betrug dagegen zu dieser Zeit ca. 162 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 11, S. 40). Nach Zugabe von 200 mcg Nitrofurantoin pro ml fielen die Atmungswerte rascher ab, jedoch nicht so steil wie bei E.coli. Dies ist auf eine langsamer eintretende Bakterizidie zurückzuführen. Zur Zeit der Nitrofurantoin-

Zugabe von 200 mcg/ml lag der Sauerstoff-Verbrauch bei 72 µl pro 15 Minuten. 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise 8 Ablesungen später war die Atmung vermindert auf 26 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten (s.Tabelle 14, S. 43).

Die Pseudomonas-aeruginosa-Stämme mit der Minimalen Hemmkonzentration gegenüber Nitrofurantoin von über 400 mcg/ml reagierten auf 50 mcg Nitrofurantoin pro ml mit einer leichten Depression der Atmungskurve im Vergleich zur Kontrollvermehrung. Der Sauerstoff-Verbrauch lag zur Zeit der Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml bei 109 µl pro 15 Minuten. Zunächst stiegen dann die Atmungswerte noch bis auf 154 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten an und fielen nach 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise nach der 8. Ablesung allmählich auf 125 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten ab (s.Tabelle 22, S. 50). Die Kurve des Kontrollwachstums zeigte zu dieser Zeit eine Atmung von ca. 170 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 20, S. 49). 200 mcg Nitrofurantoin pro ml zeigten keine Wirkung im Vergleich zur Kontrollvermehrung (s.Tabelle 20, S.49 und Tabelle 23, S. 50).

4. Die Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase :

Wurde Nitrofurantoin während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase zugegeben, so konnte qualitativ stets der gleiche Effekt registriert werden, wie er bei alleiniger Zugabe von Nitrofurantoin bereits zu beobachten war. Es ergaben sich dabei jedoch charakteristische, quantitative Abweichungen.

Um dies zu verdeutlichen, mußten in den graphischen Darstellungen (s.Abbildungen 1-6, S.56 bis 61) die aus methodischen Gründen verzögert einsetzenden "Kombinationskurven" so weit nach links verschoben werden, daß sich

die Zugabezeiten decken. Auf diese Weise gelingt es, die Wirkung der zwei Nitrofurantoin-Konzentrationen allein sowie während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase direkt vergleichen zu können.
Zur Beurteilung der Wirkung müssen die Atmungswerte unter der wirksameren Einzelkomponente mit den Atmungswerten unter der Chemotherapeutika-Kombination verglichen werden. Es wurde deutlich, daß bei Escherichia coli und noch stärker bei Proteus morganii die Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase zu einer geringen Wirkungsverstärkung führte (s.Abbildung 1, S. 56 und Abbildung 3, S. 58). Wurden jedoch 200 mcg Nitrofurantoin pro ml zugegeben, so kam es zu einer leichten Abschwächung der bakteriziden Wirkung des Nitrofurantoins (s.Abbildung 2, S. 57 und Abbildung 4, S. 59). Bei Pseudomonas aeruginosa trat dagegen nach Zugabe von 50 mcg/ml sowie auch von 200 mcg/ml Nitrofurantoin während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase eine leichte Wirkungsverstärkung ein (s.Abbildungen 5 und 6, S.60 und 61).

Die Meßergebnisse lagen folgendermaßen :
Bei E.coli verursachten 50 mcg Nitrofurantoin pro ml 8 Ablesungen beziehungsweise 2 Stunden und 40 Minuten nach der Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ein Absinken des Sauerstoffverbrauchs von 53 auf 10 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 6, S. 35). Die besser wirksame Einzelkomponente, bei E.coli das Nitrofurantoin, führte im gleichen Zeitraum zu einem etwas geringeren Atmungsabfall von 55 auf 14 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten (s.Tabelle 4, S. 33). Somit lag 8 Ablesungen nach Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase der Sauerstoff-Verbrauch um 4 µl pro 15 Minuten tiefer als bei alleiniger Nitrofurantoin-Wirkung. Das entspricht einer geringen Wirkungsverstärkung (s.Abbildung 1, S. 56).

200 mcg Nitrofurantoin pro ml verursachten bei E.coli 8 Ablesungen beziehungsweise 2 Stunden und 40 Minuten nach der Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ein Absinken des Sauerstoff-Verbrauchs von 52 auf 10 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 7, S. 36).
200 mcg Nitrofurantoin pro ml allein, die besser wirksame Einzelkomponente, führten im gleichen Zeitraum zu einem Atmungsabfall von 57 auf 9 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten (s.Tabelle 5, S. 34). Der Unterschied des Sauerstoff-Verbrauchs betrug also nur 1 µl pro 15 Minuten zuungunsten der Kombination. Es konnte in diesem Fall nur eine geringfügige Verschlechterung der Wirkung der Kombination gegenüber der besseren Einzelkomponente (200 mcg Nitrofurantoin / ml) auf E.coli registriert werden (s.Abbildung 2, S. 57).

Bei Proteus morganii führten 50 mcg Nitrofurantoin pro ml nach 8 Ablesungen beziehungsweise 2 Stunden und 40 Minuten nach der Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase zu einem Absinken des Sauerstoff-Verbrauchs von 78 auf 54 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 15, S. 44). Die besser wirksame Einzelkomponente, bei Proteus morganii im Vergleich zu 50 mcg Nitrofurantoin pro ml das Sulfadiazin, bewirkte im gleichen Zeitraum einen Abfall des Sauerstoff-Verbrauchs von 80 auf 73 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 12, S. 41).
8 Ablesungen nach der Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase lag also der Sauerstoff-Verbrauch um 19 µl pro 15 Minuten tiefer als während der Bakteriostase zum gleichen Zeitpunkt. Dies entspricht einer Wirkungsverstärkung durch die Kombination (s.Abbildung 3, S. 58).

2oo mcg Nitrofurantoin pro ml verursachten bei Proteus morganii 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise 8 Ablesungen nach Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ein Absinken des Sauerstoff-Verbrauchs von 78 auf 32 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 16, S. 45).
Das Nitrofurantoin allein, in der Konzentration von 200 mcg/ml bei Proteus morganii die wirksamere Einzelkomponente, führte im gleichen Zeitraum zu einem Abfall des Sauerstoff-Verbrauchs von 72 auf 26 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 14, S. 43).
8 Ablesungen nach Zugabe von 200 mcg Nitrofurantoin pro ml während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase lag der Sauerstoff-Verbrauch also 6 µl pro 15 Minuten höher als während alleiniger Nitrofurantoin-Wirkung zum gleichen Zeitpunkt. Das entspricht einer Wirkungsabschwächung durch die Kombination (s.Abbildung 4, S. 59).

Bei Pseudomonas aeruginosa bewirkten 50 mcg Nitrofurantoin pro ml 2 Stunden und 40 Minuten beziehungsweise 8 Ablesungen nach Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ein Absinken des Sauerstoff-Verbrauchs von 88 auf 51 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 24, S. 51).
Der Sauerstoff-Verbrauch während der Bakteriostase lag zu der gleichen Zeit bei ca. 64 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 21, S. 49).
Bei der Kombinationswirkung lag der Sauerstoff-Verbrauch 2 Stunden und 40 Minuten nach Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml um 13 µl pro 15 Minuten tiefer als bei der Sulfadiazin-Wirkung, was einer geringen Wirkungsverstärkung durch die Kombination entspricht (s.Abbildung 5, S. 60).
200 mcg Nitrofurantoin pro ml verursachten bei Pseudomonas aeruginosa 2 Stunden und 40 Minuten nach der Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ein Absinken des Sauer-

stoff-Verbrauchs von 89 auf 50 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 25, S. 51). Der Sauerstoff-Verbrauch bei der Bakteriostase lag zu dieser Zeit bei 64 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 21, S. 49).
Auch in diesem Fall zeigt sich die Kombinationswirkung in gleichem Ausmaß, allerdings nur sehr geringfügig, besser als die Wirkung der Einzelkomponenten (s.Abbildung 6, S. 61).

5. Die Nitrofurantoin-Wirkung auf die Ruhe-Atmung der Bakterien in Stickstoff-freiem Medium :

Aus den Abbildungen 7 bis 9 (s.S. 62 bis 64) ist zu entnehmen, daß Nitrofurantoin Bakterien in Stickstoff-freiem Medium in Abhängigkeit von ihrer Minimalen Hemmkonzentration unterschiedlich stark in der Atmung hemmt.
Diese Hemmung ist stets deutlich geringer, als jene durch Nitrofurantoin während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase. Zwischen der Wirkung von 50 und 200 mcg / ml sind nur geringe Unterschiede zu beobachten.
Die Meßergebnisse waren folgende :
Bei E.coli lag der Sauerstoff-Verbrauch während der Ruhe-Atmung in Milchsäure zum Zeitpunkt der Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml bei 85 µl pro 15 Minuten und sank nach 2 Stunden und 40 Minuten auf 38 µl pro 15 Minuten ab (s.Tabelle 9, S. 38).
200 mcg Nitrofurantoin pro ml senkten den Sauerstoff-Verbrauch innerhalb 2 Stunden und 40 Minuten von 92 auf 29 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 10, S. 39).
In der gleichen Zeit verringerte sich die Ruhe-Atmung ohne Nitrofurantoin-Zugabe auf 68 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten (s.Tabelle 8, S. 37 und Abbildung 7, S. 62).
Bei Proteus morganii war der Sauerstoff-Verbrauch während der Ruhe-Atmung zum Zeitpunkt der Zugabe von 50 mcg Nitro-

furantoin pro ml 62 µl pro 15 Minuten und sank 2 Stunden und 40 Minuten später auf 43 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 18, S.47).

200 mcg Nitrofurantoin pro ml führten zu einer Verminderung des Sauerstoff-Verbrauchs innerhalb 2 Stunden und 40 Minuten von 66 auf 44 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 19, S. 48).

In der gleichen Zeit verringerte sich die Ruhe-Atmung ohne Nitrofurantoin-Zugabe auf 54 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 17, S. 46 und Abbildung 8, S. 63).

Bei Pseudomonas aeruginosa lag der Sauerstoff-Verbrauch während der Ruhe-Atmung zum Zeitpunkt der Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml bei 41 µl pro 15 Minuten und sank nach 2 Stunden und 40 Minuten auf 35 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 27, S. 52).

200 mcg Nitrofurantoin pro ml verminderten den Sauerstoff-Verbrauch innerhalb 2 Stunden und 40 Minuten von 47 ebenfalls auf 35 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 28, S. 53).

In der gleichen Zeit verringerte sich die Ruhe-Atmung ohne Nitrofurantoin-Zusatz auf 40 µl pro 15 Minuten (s.Tabelle 26, S. 52 und Abbildung 9, S. 64).

Alle übrigen Meßwerte dieser 3 Kurven fallen jedoch noch dichter oder direkt zusammen, so daß bei den Nitrofurantoin-resistenten Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen keine Wirkung des Nitrofurantoins auf die Ruhe-Atmung zu registrieren war.

6. Nitrofurantoin-Wirkung auf E.coli nach durch p-Aminobenzoesäure aufgehobener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase :

In Tabelle 29 (s.S. 54) und Abbildung 10 (s.S. 65) ist ein Warburg-Versuch dargestellt, der die Einwirkung von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml auf einen E.-coli-Stamm unmittelbar nach Aufhebung der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase durch p-Aminobenzoesäure zeigt.

Es ist ersichtlich, daß nach beendeter Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase die Nitrofurantoinwirkung nur identisch ist mit der Wirkung des in der exponentiellen Vermehrungsphase zugegebenen Nitrifurantoins. Dagegen wurde die Nitrofuran= toinwirkung bei fortbestehender Sulfadiazin-bedingter Bakte= riostase verstärkt.

Folgende Meßergebnisse wurden registriert :

Die Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzugabe erreichte nach 3 Stunden und 20 Minuten das Maximum mit 183 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten.

Zur Zeit der Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml lag der Sauerstoff-Verbrauch bei 45 µl pro 15 Minuten und sank 2 Stunden und 40 Minuten oder 8 Ablesungen später auf 13 µl pro 15 Minuten ab.

Die Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase stellte sich nach 4 Stunden und 40 Minuten auf maximal 59 µl Sauerstoff-Ver= brauch pro 15 Minuten ein.

Bei Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml während Sulfa= diazin-bedingter Bakteriostase war der Sauerstoff-Verbrauch 44 µl pro 15 Minuten und sank 2 Stunden und 40 Minuten später auf 3 µl pro 15 Minuten.

Die Zugabe der p-Aminobenzoesäure während der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase erfolgte bei 41 µl Sauerstoff-Ver= brauch pro 15 Minuten.

Bereits 40 Minuten (2 Ablesungen) später trat eine meßbare Vermehrung der Bakterien ein, die 3 Stunden nach p-Amino= benzoesäure-Zugabe das Maximum von 160 µl Sauerstoff-Ver= brauch pro 15 Minuten erreichte.

Im Parallel-Ansatz wurde bei einem Sauerstoff-Verbrauch von 41 µl pro 15 Minuten die Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase durch 10,7 mcg p-Aminobenzoesäure pro ml unterbrochen.

20 Minuten später erfolgte bei 37 µl Sauerstoff-Verbrauch pro 15 Minuten die Zugabe von 50 mcg Nitrofurantoin pro ml.

Der Sauerstoff-Verbrauch sank 2 Stunden und 40 Minuten später auf 6 µl pro 15 Minuten.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Bemerkungen zu Material und Methodik :

Das verwendete Nährmedium mußte 2 Bedingungen erfüllen : 1. sollte es den Mikroorganismen optimale Vermehrungs= bedingungen geben und 2. die Sulfonamidwirkung möglichst nicht beeinträchtigen. Nach einigen Vorversuchen, auch mit einem vollsynthetischen Medium, das aus Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, Ammoniumphosphat, Glukose und Wasser bestand, hat diese Bedingungen die Sensitivity-Test-Broth (OXOID) am besten erfüllt.

Bei der Wahl der Größe des Inokulums mußten zwei Tatsachen berücksichtigt werden, die sich gegenseitig beeinflussen. Die Untersuchung mit der Warburg-Technik erfordert einer= seits eine relativ hohe Bakterieneinsaat, damit eindeutig meßbare Atmungswerte resultieren. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß die Minimalen Hemmkonzentrationen für Sulfonamide und auch für Nitrofurantoin stark von der Ein= saatmenge abhängig sind (4, 12, 17 und 31). Es bestehen dabei jedoch erhebliche Unterschiede bei den einzelnen Bakterienarten (10). Aus diesem Grunde wurden Bakterien= stämme gewählt, deren Minimale Hemmkonzentrationen nur eine geringe Abhängigkeit von dem Inokulum zeigten.

Alle Stämme mußten eine möglichst niedrige Minimale Hemm= konzentration gegenüber Sulfadiazin haben, um überhaupt eine Bakteriostase zu erzielen.

Bei E.coli waren dazu 50 mcg/ml, bei Proteus morganii und Pseudomonas aeruginosa 200 mcg/ml erforderlich, also stets ein Mehrfaches der Minimalen Hemmkonzentrationen, bedingt durch die Größe der Einsaatmenge.

Bezüglich der Nitrofurantoin-Sensibilität wurden je eine Gruppe sensible, mäßig sensible und resistente Bakterienstämme zusammengestellt.
Aus der Tabelle 1 (s.S. 30) ist ersichtlich, daß die E.-coli-Stämme gegenüber Nitrofurantoin eine Minimale Hemmkonzentration von 3,125 bis 12,5, die Proteus-morganii-Stämme von 50 bis 100 und die Pseudomonas-aeruginosa-Stämme von über 400 mcg/ml zeigten.
Die zu testenden Nitrofurantoin-Konzentrationen wurden auf 50 und 200 mcg/ml festgelegt. Das entspricht den mit üblicher oraler Dosierung (3 x 100 mg täglich) im Harn erreichbaren Intervall- und Spitzenspiegeln (19, 27, 30).
Bei der gegebenen Sensibilität der Bakterienstämme war zu erwarten, daß mit diesen Nitrofurantoin-Konzentrationen teils Bakteriostase, teils Bakterizidie erreicht werden kann (25). Dies war erwünscht, um die Wirkung der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase auf die Nitrofurantoin-bedingte Bakteriostase sowie auch -Bakterizidie getrennt erfassen zu können.
Da Sulfadiazin erst nach einer Latenzzeit von einigen Bakterien-Generationen wirkt (12), die Nitrofurantoin-Wirkung dagegen sofort einsetzt (25), war die Wirkstoffzugabe bei unterschiedlichen Zeitpunkten erforderlich. Dies entspricht auch dem Wirkungsablauf in vivo, denn Sulfadiazin entfaltet bereits im Nierenparenchym, Nitrofurantoin dagegen erst im ableitenden Harnsystem antibakterielle Wirksamkeit.

2. Beurteilung von Antibiotika-Kombinationen :

Bei der Beurteilung von Antibiotika-Kombinationen sind nach ZWART VOORSPUIJ und NASS (34) drei Punkte zu berücksichtigen :

a. der antibakterielle Effekt,

b. die Wirkstoffmenge beziehungsweise -Konzentration,

c. die Zeit, nach der die antibakterielle Wirkung eintritt.

Jeder dieser Punkte kann dann zur Wertmessung einer Kombination herangezogen werden, wenn die beiden anderen konstant bleiben.

Unter Beachtung dieser Regeln wurden einige Kombinationen von verschiedenen Autoren in vitro unterschiedlich beurteilt.

So konnten für Sulfonamid und Penicillin BIGGER (2) über Addation beziehungsweise Synergismus, SCHOOG (26) über Antagonismus berichten.

KLEIN und KALTER (14) fanden, daß sich die Wirksamkeit von Sulfonamid und Penicillin addieren, wenn sie gleichzeitig dem Versuchsansatz beigegeben werden, und daß die Penicillin-Wirkung gehemmt wird, wenn dieses 5 Stunden nach dem Sulfonamid zugefügt wird.

Letzteres belegt, daß Penicillin nur während der Vermehrungsphase von Bakterien wirken kann. Als Erklärung für die additive Wirkung führen sie an, daß der sensible Teil der Population durch Penicillin abgetötet wurde, so daß bei der verzögert einsetzenden Sulfonamid-Wirkung eine wesentlich geringere Bakterienzahl vorliegt.

Nach HIRSCH (17), LINZENMEIER und SEELIGER (12) sowie BUNGE und KLEIN (4) ist die Sulfonamid-Wirkung stark von der Größe der Bakterieneinsaat abhängig.

KNAPP und JACHERTS (15) berichteten über die Wirkung mehrerer Kombinationspaare in einem modifizierten Agar-Diffusionstest bei verschiedenen Species, die teils Synergismus, teils Antagonismus ergaben. Die dabei erhobenen Befunde entsprachen oft nicht den Regeln nach JAWETZ und GUNNISON (13).

Die Beurteilungskriterien von ZWART VOORSPUIJ und NASS (34) müssen durch folgende Punkte ergänzt werden :

a. Reihenfolge und Zeitintervall zwischen den Zugaben der Kombinationspartner, besonders bei unterschiedlich schnellem Wirkungseintritt,
b. verwendete Bakterien-Species,
c. Einsaatmenge,
d. Untersuchungstechnik.

Bei Übertragung von in-vitro-Ergebnissen auf in-vivo-Verhältnisse sind die möglicherweise unterschiedliche Pharmakokinetik der Kombinationspartner ebenso wie die Lokalisation der zu therapierenden Infektion zu berücksichtigen. Auch die Ergebnisse verschiedener Autoren bezüglich der Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination müssen dieser komplexen Betrachtungsweise unterzogen werden.

3. Die Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination :

Nach BETZIEN und KOCH (1) sowie BRÜHL und Mitarbeitern (3) führt die gleichzeitige Gabe von Sulfadiazin und Nitrofurantoin bei normaler Nierenfunktion zu keiner gegenseitigen Beeinflussung der Pharmakokinetik dieser Substanzen. Mit Sulfadiazin (3 x 500 mg täglich) werden Serumspiegel von ca. 30 mcg/ml und Urinspiegel von ca. 200 mcg/ml (32) und mit Nitrofurantoin (3 x 100 mg täglich) keine wirksamen Serumspiegel jedoch Urinspiegel von ca. 200 mcg/ml (19, 27, 30, 32) erreicht.

Da die Minimale Hemmkonzentration der meisten Erreger von Harnwegsinfektionen für Sulfadiazin unter 12,5 mcg/ml und für Nitrofurantoin unter 200 mcg/ml liegt (9), können mit der Kombinationstherapie Erreger im Nierenparenchym nur von Sulfadiazin, im Urin jedoch von beiden Kombinationspartnern erreicht werden.

Bei Sulfadiazin-Sensibilität der Erreger wird die im Nierenparenchym begonnene Bakteriostase im Harn fortgesetzt. Sind

die Erreger zusätzlich Nitrofurantoin-empfindlich, so beginnt die Kombinationswirkung im Hohlraumsystem an bereits in Bakteriostase befindlichen Bakterien, die aus dem Nierenparenchym in das Hohlraumsystem gelangten. Damit liegen Verhältnisse vor, die in der üblichen Re= sistenzbestimmung, Agardiffusions- oder Reihenverdünnungs= test, nicht erfaßt werden können, da bei diesen in-vitro-Methoden beide Kombinationspartner gleichzeitig hinzuge= geben werden. Ihre Latenzzeit ist unterschiedlich, Nitro= furantoin wirkt sofort, Sulfadiazin nach circa 1-2 Stunden. Der Vorgang ist also gerade umgekehrt als in vivo.
Als Erklärung für die in der Literatur zu findenden unter= schiedlichen in-vitro-Ergebnisse mit Sulfadiazin-Nitrofuran= toin führte GRIMM (10) folgende Punkte an :

a. Vorliegen von Mischkulturen,
b. genetische Inhomogenität der untersuchten Stämme,
c. zu große Inokulummenge.

Dies sind Fakten, die berücksichtigt werden müssen bei der Ermittlung und Interpretation von in-vitro-Versuchen.
Die spezielle Wirkungs-Kinetik einer Chemotherapeutika-Kom= bination kann mit der Warburg-Technik nachvollzogen werden. Die auf diese Weise gewonnenen Untersuchungsergebnisse dürften also der Wirklichkeit am nächsten kommen.

4. Gegenüberstellung von eigenen Untersuchungs-Ergebnissen und Literatur-Berichten :

Die gewonnenen Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu :

a. Nitrofurantoin wirkt auch auf Bakterien, die sich in Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase befinden, und zwar stärker als dies während der Ruheatmung der gleichen Bakterien in Stickstoff-freiem Medium (Milchsäure) der Fall ist.

b. Die Wirkung geringerer Nitrofurantoin-Dosen (50 mcg/ml) wird bei bestehender Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase mäßig verstärkt.

c. Höhere Nitrofurantoin-Dosen (200 mcg/ml) erfahren dagegen durch bestehende Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase einen Wirkungsverlust.

SCHOOG (25) zeigte an Versuchen mit dem Warburg-Apparat, daß Nitrofurantoin auch auf ruhende Staphylokokken und E.coli wirkt, jedoch fehlte die Angabe, womit diese Ruheatmung erreicht wurde. SAUER und VÖMEL (24) kamen an einem E.-coli-Stamm in Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase mittels Keimzählungen zum gleichen Ergebnis bei Anwendung von 64 mcg Nitrofurantoin pro ml.

Die eigenen Resultate zeigen bei Anwendung von 50 mcg Nitrofurantoin während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase gegenüber E.coli und Proteus morganii sowie bei 50 und 200 mcg Nitrofurantoin pro ml gegenüber Pseudomonas aeruginosa ebenfalls eine leichte Verstärkung der Nitrofurantoin-Wirkung. Da diese Konzentrationen vorwiegend bakteriostatisch wirksam sind, decken sich die erhobenen Befunde mit den Angaben von JAWETZ und GUNNISON (13), wonach zwei Bakteriostatika sich in der Wirkung addieren können.

Daß die Nitrofurantoin-Wirksamkeit bei einer Konzentration von 200 mcg/ml nach vorausgegangener Sulfadiazin-Einwirkung gegenüber sensiblen E.-coli- und Proteus-morganii-Stämmen abgeschwächt wurde, dürfte durch die bakterizide Wirkung dieser Nitrofurantoin-Konzentration bedingt sein. Auch dieser Befund ist nach JAWETZ und GUNNISON (13) zu erwarten gewesen.

Unklar bleibt jedoch, warum Nitrofurantoin während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase stets zu einem stärkeren Atmungsabfall führte, als während der Ruheatmung in Stick-

stoff-freiem Medium.
Da die durch Sulfadiazin erreichbare Bakteriostase meist nicht vollständig ist, könnte die verbliebene Vermehrungs= aktivität der Kultur die Ursache für diese Erscheinung sein. Dies würde bedeuten, daß der Kombinationseffekt in Wirklichkeit geringer zu veranschlagen ist, als es die Versuchsergebnisse erwarten lassen.
Die in Abbildung 10 (s.S.65) gezeigte Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase und unmittelbar nach ihrer Aufhebung durch p-Aminobenzoesäure läßt jedoch vermuten, daß zumindest mit den gewählten Wirkstoffkonzentrationen eine Beeinflussung des Nitro= furantoins durch Sulfadiazin im Sinne eines additiven Effekts vorgelegen haben muß.

Eine Verstärkung der Nitrofurantoin-Wirkung konnten auch ZWART VOORSPUIJ und BOKMA (35) mit Chloramphenicol sowie RITZERFELD und KLEINING (23) und RITZERFELD (22) mit Lysozym nachweisen.

5. Folgerungen für die Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombinations-Therapie :

Überträgt man die erhobenen in-vitro-Befunde auf in-vivo-Verhältnisse, so ist folgende Aussage möglich :
Da Nitrofurantoin eine kürzere Eliminationshalbwertzeit als Sulfadiazin hat (32), kommt es nach Verabreichung eines entsprechenden Kombinationspräparates zu einer Nivellierung der Nitrofurantoin-Wirkung im Harn, indem Konzentrations= spitzen abgeschwächt und Konzentrationstäler verstärkt werden.
Voraussetzung ist jedoch, daß der Krankheitserreger nicht nur Nitrofurantoin-, sondern vor allem auch Sulfadiazin-empfindlich ist. Für die Durchführung einer derartigen

Kombinationstherapie ist also in jedem Falle eine Resistenz=bestimmung gegenüber den jeweiligen Komponenten notwendig.

Eine Kombinationstherapie kann folgenden Zielen dienen :

a. Verzögerung einer Resistenzentwicklung,
b. Verbreiterung des Wirkungsspektrums,
c. Verstärkung der Wirkung,
d. Verminderung der Toxizität der Kombinationspartner.

Die Verzögerung der Resistenzentwicklung durch kombinierte Chemotherapie hat heute nur noch bei der Tuberkulose-Therapie große Bedeutung.
Die Verbreiterung des Wirkungsspektrums ist wünschenswert bei einer Infektion mit noch unbekanntem Erreger und bei Mischinfektionen. Sie darf nicht zum diagnostischen Nihilismus verleiten. Für die Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination hat GRIMM (9) eine Ausweitung des Wirkungsspektrums kürzlich belegt.
Da diese Kombination wegen des Nitrofurantoin-Anteils nur bei Harnwegsinfektionen einsetzbar ist, kommt sie zur Initial=behandlung der Pyelonephritis bis zum Vorliegen des Antibio=gramms in Frage. Nur wenn beide Komponenten als wirksam aus=gewiesen sind, darf die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Ist jedoch Sulfadiazin oder Nitrofurantoin unwirksam, dann muß auf ein wirksames, möglichst wenig toxisches Präparat umgestellt werden.
Der dritte Punkt, die Verstärkung der antibakteriellen Wirk=samkeit, wurde bei dieser Kombinationstherapie in den Vordergrund ihrer therapeutischen Begründung gestellt. Diese kann aber durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Der hier nachgewiesene Additionseffekt bei dieser Chemotherapeutika-Kombination ist sehr gering und außerdem nur bei niederen Nitrofurantoin-Spiegeln zu beobachten.

Zudem verpflichtet eine nicht geringe Toxizität des Nitrofurantoins, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion (über 1,2 bis 1,5 mg% Plasmakreatinin), zu strengster Indikationsstellung der Nitrofurantoin-Verordnung. In der Weltliteratur wurde bis 1971 von über 100 Patienten berichtet, bei denen infolge Nitrofurantoin-Therapie Polyneuritiden aufgetreten sind. Andere Veröffentlichungen berichten über hämolytische und megaloblastische Anämien, cholestatische Hepatosen und chronische Lungenfibrosen sowie über die am häufigsten auftretenden gastro-intestinalen Störungen und allergischen Reaktionen nach Nitrofurantoin-Therapie (11).

Es erhebt sich die Frage, ob es zulässig ist, bei Kombination mit Sulfadiazin die Nitrofurantoin-Dosis und damit die Toxizität zu mindern. Nach den eigenen Untersuchungen ist dies prinzipiell möglich, da niedere Nitrofurantoin-Dosen mit Sulfadiazin in vitro eine additive Wirkung zeigen. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß durch Reduzierung der Nitrofurantoin-Dosis Unwirksamkeit riskiert wird, die sich für die Kombination mit der üblichen Resistenzbestimmung mittels Testblättchen, die mit beiden Chemotherapeutika beschickt sind, nicht erfassen läßt (9).
Dem trugen die Hersteller derartiger Kombinationspräparate auch Rechnung, indem sie die tägliche Dosis Nitrofurantoin in der Kombination mit Sulfadiazin in gleicher Höhe ansetzten wie bei alleiniger Nitrofurantoin-Medikation (s.Tabelle 30, S.55).

In den USA kam eine Expertengruppe der National Academy of Sciences (18) am Beispiel Penicillin-Sulfonamid zu dem Schluß, daß die Förderung des Gebrauchs fixer Antibiotika-Kombinationen einen großen Rückschritt in der Therapie von Infektionskrankheiten darstellt. Für die Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombination dürfte das gleiche gelten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird in Untersuchungen mit dem Warburg-Apparat die Wirkung des Nitrofurantoins

1) allein,
2) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase und
3) während der Ruheatmung in Stickstoff-freiem Medium (Laktat)

auf die Atmungs-Werte von 11 Escherichia-coli-, 10 Proteus-morganii- und 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen untersucht.

Folgende Feststellungen werden getroffen :

1) Nitrofurantoin wirkt auch auf Bakterien, die sich durch Sulfadiazin in Bakteriostase befinden,
2) Die Wirkung des Nitrofurantoins während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase ist stärker als während der Ruheatmung der Bakterien in Stickstoff-freiem Medium,
3) Durch niedere Nitrofurantoin-Dosen (50 mcg/ml) wird nach bestehender Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase eine geringe Wirkungsverstärkung erzielt, höhere Nitrofurantoin-Dosen (200 mcg/ml) dagegen führen bei dem gleichen Versuchsansatz zu einer Wirkungsminderung.

F. TABELLEN UND ABBILDUNGEN DER ERGEBNISSE

Tabelle 1 : Minimale Hemmkonzentrationen der untersuchten Bakterienstämme in mcg / ml

Warburg-Versuch Nr.	Bakterien-Stämme	Tgb.-Nr.	Sulfa=diazin	Nitro=furantoin
14	Escherichia coli	17079	1,56	6,25
19	Escherichia coli	18829	6,25	12,5
21	Escherichia coli	17102	6,25	6,25
22	Escherichia coli	17126	6,25	12,5
23	Escherichia coli	18795	6,25	6,25
24	Escherichia coli	18792	6,25	12,5
25	Escherichia coli	17156	3,125	6,25
26	Escherichia coli	17370	3,125	12,5
27	Escherichia coli	18544	3,125	12,5
28	Escherichia coli	17364	1,56	3,125
49	Escherichia coli	18820	3,125	12,5
32	Proteus morganii	23408	3,125	100
33	Proteus morganii	28935	3,125	100
35	Proteus morganii	28425	3,125	50
37	Proteus morganii	1436	1,56	50
38	Proteus morganii	1232	1,56	50
39	Proteus morganii	502	1,56	50
40	Proteus morganii	1999	3,125	50
41	Proteus morganii	21857	6,25	100
42	Proteus morganii	22311	6,25	50
44	Proteus morganii	24992	6,25	50
46	Pseud.aeruginosa	925	6,25	> 400
47	Pseud.aeruginosa	413	3,125	> 400
48	Pseud.aeruginosa	504	12,5	> 400

abelle 2 : Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz von 11 Escherichia-coli-Stämmen.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.
Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.

ersuch Nr.	1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)							3 Std. und 20 Min. nach Versuchsbeginn					6 Std. und 20 Min. nach Versuchsbeginn				
14	10,5	14,0	29,7	57,9	89,0	144,8	164,0	181,5	174,5	157,1	146,6	150,1	141,3	132,6	132,6	115,2	103,0
19	24,4	33,2	54,1	87,3	165,8	185,0	190,2	176,2	164,0	158,8	158,8	158,8	132,6	127,4	132,6	108,2	106,4
21	14,0	17,5	33,2	47,1	73,3	132,6	193,7	202,4	190,2	179,7	160,5	160,5	116,9	103,0	103,0	103,0	90,7
22	14,0	26,2	36,6	69,8	123,9	179,7	197,2	185,0	157,1	178,0	158,8	106,4	137,9	127,4	122,2	116,9	104,7
23	12,2	19,2	41,9	55,8	96,0	148,3	162,3	204,2	197,2	190,2	179,7	174,5	162,3	148,3	137,9	127,4	125,6
24	8,7	22,7	31,4	55,8	87,3	136,1	171,0	214,6	192,0	186,7	186,7	179,7	157,1	153,6	141,3	132,6	116,9
25	12,2	27,9	27,9	62,8	103,0	150,1	160,5	174,5	176,2	153,6	143,1	144,8	139,6	141,3	129,1	125,6	118,7
26	10,5	20,9	24,4	52,4	83,8	132,6	158,8	188,5	176,2	176,2	165,8	164,0	148,3	150,1	134,4	123,9	118,7
27	10,5	14,0	29,7	52,4	94,2	132,6	162,3	197,2	183,2	165,8	160,5	155,3	150,1	132,6	130,9	108,2	111,7
28	17,5	20,9	33,2	40,1	68,1	96,0	104,7	151,8	174,5	162,3	169,3	157,1	155,3	129,1	118,7	109,9	108,2
49	7,0	8,7	22,7	31,4	48,9	89,0	143,1	176,2	183,2	183,2	160,5	164,0	158,8	146,6	123,9	116,9	115,2
Mittel= wert	12,9	20,5	33,2	55,7	93,9	138,8	164,3	186,6	178,9	172,0	162,8	155,9	145,5	135,6	127,9	117,1	110,9

Tabelle 3 : Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase bei 11 Escherichia-coli-Stämmen.
Wirkstoffzusatz (50 mcg/ml) bei Versuchsbeginn. Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓	1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)								4 Std. und 20 Min. ↓						6 Std. und 20 Min. ↓
14	8,4	11,7	26,8	43,5	43,5	50,2	50,2	53,6	58,6	53,6	63,6	63,6	65,3	65,3	73,7	67,0	63,6
19	25,1	31,8	36,8	41,9	61,9	53,6	58,6	45,2	41,9	45,2	40,2	40,2	35,2	38,5	41,9	40,2	45,2
21	15,1	18,4	26,8	28,5	30,1	31,8	48,5	48,5	48,5	48,5	50,2	48,5	50,2	50,2	50,2	48,5	46,9
22	15,1	28,5	28,5	41,9	53,6	60,3	67,0	68,6	72,0	75,3	73,7	68,6	65,3	60,3	60,3	55,2	55,2
23	8,5	20,5	29,0	37,6	41,0	51,2	52,9	56,3	56,3	54,6	59,7	56,3	56,3	58,0	58,0	59,7	64,9
24	12,4	21,3	30,2	39,1	53,3	56,8	51,5	51,5	51,5	51,5	53,3	53,3	51,5	56,8	53,3	58,6	58,6
25	8,9	30,2	23,1	33,7	42,6	35,5	42,6	48,0	53,3	53,3	62,2	65,7	65,7	67,5	62,2	62,2	56,8
26	7,1	17,8	21,3	39,1	39,1	42,6	42,6	48,0	48,0	56,8	60,4	62,2	62,2	65,7	63,9	60,4	62,2
27	8,5	10,2	25,6	30,7	46,1	47,8	56,3	59,7	59,7	54,6	51,2	51,2	52,9	52,9	56,3	52,9	52,9
28	14,2	21,3	24,9	21,3	32,0	37,3	42,6	46,2	51,5	56,8	60,4	55,1	58,6	53,3	51,5	46,2	46,2
49	12,4	16,0	23,1	23,1	32,0	35,5	39,1	44,4	40,8	44,4	51,5	55,1	58,6	58,6	48,0	39,1	39,1
Mittel= wert	12,3	20,7	26,9	34,6	43,2	45,7	50,2	51,8	52,9	54,1	56,9	56,3	56,5	57,0	56,3	53,6	53,8

Tabelle 4 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
14	17,270	31,086	60,445	51,810	27,632	17,270	18,997	18,997	15,543	15,543	13,816	27,632	39,721
19	25,905	37,994	56,991	55,264	39,721	25,905	22,451	20,724	20,724	15,543	13,816	17,270	15,543
21	13,816	34,540	46,629	41,448	20,724	25,905	24,178	13,816	22,451	18,997	17,270	13,816	10,362
22	17,270	29,359	43,175	43,175	27,632	24,178	18,997	15,543	15,543	12,089	13,816	12,089	10,362
23	18,128	29,664	44,496	36,256	19,776	14,832	13,184	11,536	8,240	13,184	9,888	8,240	8,240
24	29,664	46,144	82,400	64,272	32,960	24,720	24,720	24,720	23,072	19,776	18,128	19,776	13,184
25	23,072	24,720	49,440	44,496	18,128	18,128	19,776	14,832	13,184	14,832	13,184	13,184	14,832
26	21,424	41,200	77,456	62,624	29,664	23,072	14,832	14,832	18,128	16,480	14,832	16,480	16,480
27	8,240	23,072	41,200	44,496	24,720	21,424	19,776	18,128	16,480	18,128	11,536	13,184	11,536
28	24,720	32,960	56,032	44,496	21,424	14,832	13,184	13,184	11,536	8,240	9,888	9,888	11,536
49	21,424	28,016	44,496	42,848	21,424	21,424	24,720	13,184	14,832	14,832	13,184	14,832	11,536
Mittel= wert	20,085	32,614	54,796	48,289	25,300	21,063	19,529	16,317	16,339	15,240	13,577	15,126	14,848

Tabelle 5 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
14	21,424	32,960	62,624	32,960	14,832	9,888	6,592	11,536	8,240	6,592	6,592	4,944	3,296
19	14,913	24,855	38,111	28,169	8,285	14,913	9,942	14,913	11,599	13,256	8,285	6,628	9,942
21	16,570	34,797	44,739	29,826	8,285	13,265	14,913	11,599	9,942	6,628	6,628	4,971	1,657
22	14,913	28,169	41,425	31,483	14,913	8,285	11,599	6,628	9,942	8,285	9,942	8,285	6,628
23	21,918	33,720	57,324	32,034	15,174	13,488	8,430	10,116	5,058	10,116	8,430	5,058	6,744
24	33,720	52,266	89,358	45,522	25,290	21,918	21,918	18,546	20,232	6,744	13,488	13,488	6,744
25	25,290	28,662	53,952	37,092	11,802	13,488	15,174	10,116	6,744	11,802	11,802	8,430	10,116
26	24,304	42,532	78,988	42,532	15,190	18,228	10,633	9,114	13,671	9,114	9,114	9,114	6,076
27	11,788	28,628	48,836	35,364	15,156	16,840	16,840	11,788	13,472	11,788	3,368	10,104	8,420
28	26,944	38,732	62,308	30,312	18,524	13,472	11,788	8,420	8,420	6,736	8,420	8,420	10,104
49	23,576	28,628	50,520	38,732	16,840	23,576	11,788	6,736	10,104	8,420	11,788	5,052	3,368
Mittel= wert	21,396	33,995	57,108	34,911	14,935	15,215	12,693	10,865	10,675	9,044	8,896	7,681	6,645

Tabelle 6 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (50 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe								↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
14	43,758	43,758	57,222	37,026	35,343	20,196	16,830	13,464	11,781	10,098	11,781	8,415	10,098
19	57,680	52,736	52,736	37,904	28,016	16,480	13,184	16,480	11,536	8,240	8,240	14,832	8,240
21	44,496	46,144	44,496	34,608	18,128	16,480	13,184	13,184	11,536	9,888	9,888	11,536	9,888
22	49,440	59,328	67,568	42,848	29,664	24,720	19,776	16,480	13,184	8,240	8,240	6,592	6,592
23	57,222	58,905	58,905	40,392	33,660	23,562	20,196	18,513	13,464	10,098	10,098	10,098	8,415
24	53,856	53,856	53,856	40,392	31,977	23,562	21,879	20,196	11,781	13,464	10,098	13,464	11,781
25	50,490	50,490	52,173	45,441	28,611	28,611	23,562	26,928	21,879	23,562	15,147	18,513	15,147
26	40,392	42,075	42,075	33,660	11,781	11,781	11,781	11,781	11,781	13,464	8,415	8,415	8,415
27	60,516	63,878	63,878	48,749	35,301	23,534	25,215	21,853	20,172	13,448	11,767	13,448	13,448
28	38,663	45,387	48,749	30,258	20,172	15,129	10,086	11,767	10,086	10,086	10,086	10,086	10,086
49	30,258	40,344	43,706	33,620	18,448	8,405	10,086	10,086	11,767	6,724	3,362	3,362	3,362
Mittel-wert	47,888	50,627	53,215	38,627	26,008	19,315	16,388	16,430	13,542	11,574	9,738	10,796	9,588

Tabelle 7 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (50 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
14	39,192	40,896	52,824	27,264	23,856	13,632	13,632	11,928	8,520	3,408	10,224	1,704	5,112
19	64,068	57,324	57,324	35,406	23,604	15,174	13,488	15,174	10,116	10,116	6,744	15,174	8,430
21	50,580	50,580	52,266	30,348	18,546	16,860	15,174	13,488	11,802	11,802	11,802	11,802	10,116
22	53,952	62,382	69,126	32,034	23,604	18,546	16,860	15,174	13,488	11,802	10,116	8,430	8,430
23	59,616	61,272	59,619	31,464	23,184	21,528	16,560	13,248	9,936	11,592	11,592	11,592	9,936
24	57,960	56,304	56,304	31,464	24,840	18,216	19,872	18,216	11,592	13,248	14,904	14,904	9,936
25	47,306	48,832	50,358	33,572	18,312	15,260	16,786	15,260	16,786	21,364	15,260	7,630	9,156
26	35,098	38,150	38,150	24,416	9,156	7,630	7,630	6,104	9,156	7,630	4,578	4,578	6,104
27	51,884	56,462	54,936	36,624	24,416	18,312	19,838	18,312	18,312	10,682	9,156	10,682	10,682
28	33,572	39,676	44,254	21,364	9,156	10,682	7,630	9,156	7,630	9,156	9,156	9,156	9,156
49	28,492	33,520	40,224	28,492	13,408	6,708	8,380	8,380	11,732	6,708	1,676	3,352	1,676
Mittel= wert	47,429	49,581	52,307	30,222	19,279	14,777	14,168	13,131	11,734	10,682	9,564	9,000	8,067

Tabelle 8 : Ruheatmung von 11 Escherichia-coli-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat). Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)										5 Std. nach Versuchsbeginn ↓			
19	77,924	74,382	63,756	65,527	69,069	61,985	74,382	58,443	60,214	53,130	53,130	60,214	53,130	
21	33,649	31,878	30,107	26,565	23,023	23,023	21,252	21,252	21,252	17,710	17,710	12,397	12,397	
22	30,107	31,878	28,336	28,336	26,565	24,794	21,252	17,710	17,710	21,252	21,252	21,252	19,481	
23	182,207	176,900	159,210	176,900	160,979	162,748	153,903	157,441	159,210	148,596	136,213	125,599	122,061	
24	185,745	178,669	175,131	166,286	157,441	164,517	152,134	155,672	145,058	148,596	141,520	129,137	118,523	
25	61,915	63,684	60,146	58,377	60,146	49,532	51,301	45,994	45,994	38,918	42,456	40,687	40,687	
26	118,523	107,909	99,064	97,295	93,757	90,219	83,143	81,374	77,836	77,836	77,836	76,067	76,067	
27	122,061	106,140	106,140	104,371	109,678	102,602	99,064	99,064	99,064	91,988	91,988	83,143	91,988	
28	76,067	68,991	63,684	61,915	58,377	51,301	53,070	49,532	44,225	42,456	44,225	40,687	40,687	
49	84,912	83,143	72,529	68,991	67,222	65,453	61,915	58,377	58,377	53,070	54,839	58,377	56,608	
Mittel= wert	97,311	92,357	85,810	85,456	82,626	79,617	77,142	74,486	72,894	69,355	68,117	64,756	63,163	

Tabelle 9 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung von 11 Escherichia-coli-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat).
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓	2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
19	67,732	66,080	56,168	47,908	52,864	42,952	44,604	42,952	42,952	34,692	36,344	37,996	34,692
21	33,040	29,736	28,084	21,476	14,868	14,868	13,216	13,216	11,564	8,260	9,912	13,216	9,912
22	29,736	31,388	29,736	28,084	28,084	23,128	18,172	14,868	13,216	18,172	18,172	18,172	18,172
23	140,250	173,250	130,350	110,550	100,650	95,700	92,400	89,100	87,450	79,200	84,150	82,500	82,500
24	169,950	166,650	118,800	94,050	94,050	80,850	79,200	77,550	79,200	80,850	74,250	75,900	79,200
25	56,100	57,750	39,600	31,350	16,500	18,150	16,500	13,200	11,550	18,150	13,200	13,200	18,150
26	102,300	95,700	67,650	54,450	47,850	37,950	37,950	29,700	29,700	31,350	28,050	28,050	28,050
27	97,350	99,000	80,850	75,900	64,350	61,050	62,700	64,350	59,400	61,050	57,750	57,750	56,100
28	64,350	59,400	46,200	36,300	31,350	28,050	29,700	26,400	24,750	24,750	26,400	24,750	19,800
49	77,597	75,946	44,577	36,322	37,973	33,020	31,369	28,067	24,765	26,416	24,765	28,067	26,416
Mittel= wert	83,841	85,490	64,202	53,639	48,854	43,572	42,581	39,940	38,455	38,289	37,299	37,960	37,299

Tabelle 10 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung von 11 Escherichia-coli-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat).
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe								↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
19	72,498	75,870	62,382	52,266	57,324	45,522	52,266	45,522	43,836	38,778	38,778	45,522	35,406
21	40,464	35,406	30,348	25,290	16,860	18,546	15,174	15,174	8,430	13,488	8,430	16,860	13,488
22	28,662	32,034	30,348	26,976	25,290	21,918	18,546	13,488	15,174	16,860	18,546	20,232	16,860
23	156,612	180,138	106,092	89,252	79,148	72,412	65,676	58,940	57,256	48,836	48,836	47,152	42,100
24	178,504	175,136	94,304	63,992	62,308	50,520	50,520	47,152	45,468	40,416	42,100	38,732	38,732
25	63,992	65,676	38,732	28,628	16,840	20,208	16,840	15,156	15,156	21,892	16,840	15,156	20,208
26	111,144	102,724	58,940	45,468	40,416	30,312	31,996	23,576	23,576	23,576	20,208	21,892	18,524
27	104,408	107,776	74,096	62,308	53,888	50,520	48,836	48,836	45,468	38,732	38,732	40,416	38,732
28	67,360	65,676	43,784	33,680	31,996	23,576	26,944	25,260	16,840	23,576	16,840	20,208	11,788
49	77,464	79,148	40,416	31,996	35,364	26,944	28,628	25,260	23,576	21,892	25,260	23,576	23,576
Mittel= wert	90,111	91,963	57,944	45,986	41,943	36,048	35,543	31,836	29,478	28,805	27,457	28,975	25,941

Tabelle 11 : Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz von 10 Proteus-morganii-Stämmen.
Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)											↓ 4 Std., 40 Min. nach Versuchsbeginn							
32	12,2	12,2	20,9	29,7	34,9	61,1	83,8	120,4	153,6	146,6	143,1	165,8	155,3	148,3	141,3	137,9	122,2	104,7	103,0	92,5
33	12,2	24,4	22,7	31,4	40,1	50,6	73,3	94,2	125,6	144,8	174,5	176,2	164,0	158,8	151,8	120,4	113,4	108,2	108,2	103,0
35	10,5	14,0	17,5	22,7	33,2	45,4	73,3	104,7	139,6	151,8	162,3	162,3	158,8	129,1	136,1	115,2	109,9	109,9	97,7	96,0
37	14,0	10,5	15,7	17,5	26,2	31,4	45,4	69,8	94,2	125,6	169,3	181,5	158,8	155,3	144,8	132,6	134,4	118,7	109,9	109,9
38	10,5	19,2	24,4	27,9	41,9	64,6	96,0	127,4	167,5	172,8	162,3	162,3	150,1	146,6	139,6	115,2	108,2	103,0	103,0	94,2
39	8,7	10,5	17,5	19,2	27,9	40,1	64,6	85,5	120,4	158,8	153,6	164,0	162,3	139,6	136,1	137,9	116,9	120,4	83,8	87,3
40	7,0	8,7	10,5	20,9	14,0	27,9	38,4	59,3	76,8	99,5	122,2	143,1	132,6	136,1	143,1	132,6	123,9	76,8	69,8	50,6
41	5,2	10,5	14,0	17,5	27,9	33,2	57,6	83,8	125,6	158,8	137,9	167,5	167,5	148,3	144,8	137,9	123,9	94,2	103,0	103,0
42	3,5	5,2	17,5	22,7	27,9	47,1	71,5	94,2	134,4	185,0	178,0	158,8	144,8	141,3	137,9	116,9	116,9	106,4	97,7	97,7
44	7,0	20,9	27,9	50,6	64,6	82,0	136,1	162,3	188,5	176,2	153,6	136,1	127,4	120,4	108,2	103,0	106,4	106,4	103,0	103,0
Mittel= wert	9,1	13,6	18,8	26,0	33,9	48,3	74,0	100,2	132,6	152,0	155,7	161,8	152,2	142,4	138,4	124,9	117,6	104,9	97,9	93,7

Tabelle 12 : Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase bei 10 Proteus-morganii-Stämmen.
Wirkstoffzusatz (200 mcg/ml) bei Versuchsbeginn. Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)									↓ 4 Std., 20 Min. nach Versuchsbeginn										
32	10,2	11,9	17,1	23,9	22,2	37,6	49,5	64,9	75,1	80,2	83,6	81,9	59,7	54,6	49,5	56,3	44,4	47,8	49,5	51,2
33	11,9	25,6	23,9	30,7	39,3	49,5	66,6	81,9	95,6	93,9	93,9	95,6	97,3	102,4	102,4	99,0	105,8	107,5	107,5	105,8
35	12,1	12,1	13,8	20,7	27,6	39,7	53,5	72,5	88,1	103,6	117,4	74,3	84,6	72,5	76,0	69,1	69,1	69,1	65,6	67,4
37	8,5	8,5	13,7	15,4	15,4	17,1	23,9	30,7	35,8	39,3	49,5	54,6	58,0	64,9	56,3	61,5	51,2	44,4	42,7	37,6
38	11,9	15,4	18,8	22,2	29,0	42,7	61,5	78,5	83,6	88,8	87,1	81,9	70,0	75,1	61,5	73,4	73,4	75,1	85,4	73,4
39	8,5	6,8	13,7	17,1	25,6	32,4	47,8	61,5	70,0	76,8	80,2	83,6	90,5	64,9	66,6	71,7	66,6	73,4	66,6	61,5
40	6,8	6,8	10,2	18,8	15,4	20,5	27,3	39,3	46,1	56,3	59,7	76,8	80,2	80,2	73,4	44,4	44,4	44,4	52,9	46,1
41	8,5	6,8	17,1	11,9	22,2	20,5	35,8	52,9	63,2	66,6	83,6	83,6	78,5	59,7	56,3	52,9	51,2	54,6	56,3	56,3
42	5,3	8,9	17,8	19,5	26,6	33,7	44,4	63,9	78,1	94,1	88,8	106,6	94,1	78,1	76,4	76,4	79,9	79,9	79,9	88,8
44	8,9	19,5	26,6	35,5	39,1	46,2	56,8	58,6	74,6	99,5	124,3	135,0	147,4	142,1	135,0	136,8	136,8	135,0	135,0	136,8
Mittel-wert	9,3	12,2	17,3	21,6	26,2	34,0	46,7	60,5	71,0	79,9	86,8	87,4	86,0	79,5	75,3	74,1	72,3	73,1	74,1	72,5

Tabelle 13 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
32	24,720	31,312	51,088	47,792	52,736	54,384	59,328	62,624	72,512	77,456	82,400	79,104	82,400
33	37,904	51,088	84,048	77,456	75,808	75,808	75,808	80,752	85,696	87,344	93,936	90,640	97,232
35	41,200	65,920	102,176	88,992	79,104	92,288	84,048	88,992	77,456	85,696	87,344	95,584	100,528
37	24,720	36,256	62,624	54,384	54,384	59,328	67,568	72,512	88,992	92,288	98,880	108,768	108,768
38	23,072	36,256	60,976	59,328	65,920	70,864	67,568	74,160	74,160	85,696	93,936	100,528	98,880
39	26,368	34,608	60,976	69,216	67,568	77,456	79,104	85,696	87,344	88,992	88,992	97,232	102,176
40	34,608	57,680	75,808	69,216	57,680	59,328	60,976	69,216	80,752	85,696	108,768	85,696	87,344
41	21,424	24,720	51,088	60,976	60,976	69,216	80,752	85,696	100,528	97,232	98,880	95,584	102,176
42	24,720	44,496	65,920	54,384	54,384	54,384	47,792	60,976	56,032	65,920	72,512	70,864	77,456
44	29,664	44,496	60,976	67,568	82,400	87,344	93,936	130,192	146,672	135,136	131,840	131,840	118,656
Mittel= wert	23,840	42,683	67,568	64,931	65,096	70,040	71,688	81,082	87,014	90,146	95,749	95,584	97,562

Tabelle 14 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
32	26,944	35,364	57,256	37,048	28,628	23,576	25,260	20,208	20,208	18,524	16,840	15,156	18,524
33	43,784	55,572	90,936	62,308	52,204	50,520	45,468	45,468	42,100	42,100	38,732	33,680	35,364
35	48,836	70,728	112,828	69,044	48,836	53,888	43,784	48,836	33,680	30,312	23,576	25,260	21,892
37	28,628	42,100	70,728	43,784	35,364	35,364	35,364	31,996	37,048	30,312	30,312	35,364	26,944
38	26,944	42,100	62,308	43,784	35,364	31,996	33,680	30,312	28,628	26,944	28,628	30,312	25,260
39	26,944	40,416	65,676	55,572	35,364	30,312	28,628	23,576	31,996	20,208	18,524	25,260	23,576
40	35,364	58,940	74,096	47,152	26,944	25,260	25,260	25,260	26,944	20,208	26,944	20,208	16,840
41	21,892	25,260	52,204	45,468	26,944	25,260	28,628	20,208	25,260	21,892	23,576	20,208	20,208
42	25,260	43,784	65,676	37,048	25,260	33,680	16,840	23,576	18,524	21,892	18,524	16,840	18,524
44	26,944	47,152	63,992	52,204	52,204	43,784	42,100	37,048	37,048	31,996	31,996	30,312	25,260
Mittel-wert	31,154	46,142	71,570	49,341	36,711	35,364	32,501	30,649	30,144	26,439	25,765	25,260	23,239

Tabelle 15 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (200 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe								↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe	
32	52,111	67,240	73,964	70,602	55,473	55,473	53,792	48,794	45,387	47,068	42,025	35,301	35,301
33	75,645	87,412	95,817	79,007	70,602	72,283	65,559	65,559	67,240	57,154	60,516	62,197	55,473
35	75,645	87,412	75,645	68,921	53,792	57,154	57,154	52,111	47,068	47,068	53,792	43,706	45,387
37	33,620	42,025	45,387	43,706	40,344	42,025	47,068	43,706	42,025	50,430	45,387	45,387	43,706
38	90,774	99,179	99,179	84,050	75,645	67,240	67,240	63,878	63,878	58,835	63,878	58,835	62,197
39	65,559	77,326	84,050	73,964	77,326	67,240	63,878	58,835	52,111	48,749	47,068	48,749	45,387
40	52,111	67,240	73,964	60,516	52,111	53,792	57,154	50,430	62,197	43,706	42,025	40,344	36,982
41	53,792	60,516	68,921	72,283	65,559	67,240	62,197	63,878	50,430	47,068	45,387	42,025	48,749
42	60,516	82,369	100,860	70,602	73,964	63,878	68,921	63,878	57,154	55,473	52,111	45,387	50,430
44	38,663	45,387	58,835	60,516	58,835	77,326	82,369	80,688	85,731	90,774	87,412	87,412	99,179
Mittel= wert	59,844	71,611	77,662	68,417	62,365	62,365	62,533	59,171	57,322	54,633	53,960	50,934	52,279

Tabelle 16 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (200 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe		
32	45,252	60,336	68,716	50,280	38,548	33,520	33,520	28,492	26,816	28,492	26,816	21,788	21,788
33	77,096	90,504	98,884	73,744	62,012	58,660	55,308	55,308	53,632	43,576	43,576	46,928	36,872
35	80,448	90,504	77,096	63,688	46,928	46,928	40,224	38,548	31,844	30,168	36,872	21,788	21,788
37	33,520	41,900	48,604	35,196	28,492	31,844	31,844	30,168	20,112	30,168	26,816	26,816	25,140
38	93,856	100,560	100,560	68,716	70,392	56,984	56,984	43,576	40,224	33,520	35,196	31,844	30,168
39	72,068	75,420	88,828	56,984	56,984	43,576	35,196	40,224	36,872	28,492	28,492	25,140	21,788
40	48,604	60,336	72,068	46,928	35,196	36,872	35,196	25,140	33,520	26,816	25,140	25,140	15,084
41	53,632	60,336	68,716	51,956	40,224	45,252	38,548	40,224	33,520	33,520	30,168	25,140	30,168
42	62,012	82,124	100,560	72,068	53,632	45,252	48,604	41,900	35,196	38,548	36,872	31,844	30,168
44	38,548	45,252	58,660	53,632	43,576	40,224	38,548	35,196	36,872	33,520	28,492	23,464	23,464
Mittel= wert	60,504	70,727	78,269	57,319	47,598	43,911	41,397	37,878	34,861	32,682	31,844	27,989	25,643

Tabelle 17 : Ruheatmung von 10 Proteus-morganii-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat). Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)										5 Std. nach Versuchsbeginn ↓		
32	44,275	44,275	44,275	46,046	56,672	38,962	42,504	35,420	37,191	37,191	38,962	35,420	33,649
33	35,380	37,149	37,149	38,918	37,149	37,149	45,994	31,842	35,380	37,149	37,149	28,304	28,304
35	63,684	68,991	63,684	60,146	60,146	58,377	54,839	54,839	60,146	49,532	49,532	51,301	45,994
37	123,830	129,137	125,599	116,754	125,599	129,137	123,830	127,368	125,599	116,754	118,523	109,678	113,216
38	47,763	38,918	42,456	38,918	37,149	33,611	37,149	33,611	31,842	28,304	28,304	31,842	30,073
39	79,605	79,605	76,067	53,070	47,763	65,453	45,994	53,070	37,149	45,994	53,070	40,687	40,687
40	72,529	72,529	67,222	65,453	63,684	65,453	60,146	61,915	56,608	56,608	54,839	56,608	54,839
41	66,614	68,367	68,367	70,120	66,614	59,602	59,602	57,849	64,861	57,849	59,602	56,096	54,343
42	109,678	100,833	100,833	95,526	95,526	97,295	88,450	81,374	84,912	86,681	84,912	79,605	79,605
44	22,997	24,766	21,228	21,228	21,228	21,228	21,228	21,228	21,228	19,459	21,228	17,690	14,152
Mittel= wert	66,636	66,457	64,688	60,618	61,153	60,627	57,974	55,852	55,492	53,552	54,612	50,723	49,486

Tabelle 18 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung von 10 Proteus-morganii-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat).
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe			
32	39,648	41,300	44,604	39,648	39,648	33,040	36,344	34,692	36,344	33,040	33,040	31,388	31,388
33	36,322	36,322	33,020	33,020	33,020	33,020	29,718	28,067	33,020	24,765	23,114	28,067	26,416
35	62,738	59,436	61,087	56,134	52,832	51,181	51,181	46,228	46,228	46,228	42,926	49,530	46,228
37	122,174	122,174	107,315	104,013	104,013	99,060	95,758	94,107	82,550	79,248	72,644	74,295	74,295
38	44,577	39,624	36,322	34,671	33,020	29,718	28,067	28,067	26,416	26,416	24,765	24,765	26,416
39	74,295	75,946	74,295	72,644	70,993	69,342	66,040	62,738	59,436	59,436	54,483	61,087	56,134
40	62,738	66,040	61,087	56,134	54,483	52,832	49,530	49,530	34,671	44,577	47,879	46,228	41,275
41	65,442	65,442	58,730	58,730	48,662	48,662	46,984	50,340	45,306	46,984	43,628	41,950	38,594
42	102,362	97,409	80,899	70,993	72,644	72,644	66,040	56,134	54,483	61,087	61,087	56,134	47,879
44	26,416	19,812	19,812	14,859	11,557	11,557	11,557	11,557	13,208	11,557	11,557	8,255	6,604
Mittel-wert	63,671	62,351	57,717	54,085	52,087	50,106	48,122	46,046	43,166	43,334	41,512	42,170	39,523

Tabelle 19 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung von 10 Proteus-morganii-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat).
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe			
32	45,522	45,522	62,382	52,266	48,894	40,464	43,836	42,150	43,836	38,778	38,778	37,092	30,348
33	40,416	38,732	45,468	42,100	42,100	42,100	37,048	42,100	40,416	35,364	35,364	35,364	43,784
35	63,992	63,992	69,044	63,992	60,624	57,256	52,204	62,308	48,836	43,784	47,152	45,468	43,784
37	134,720	133,036	117,380	116,196	112,828	102,724	99,356	97,672	82,516	82,516	74,096	77,464	75,780
38	48,836	42,100	52,204	52,204	48,836	42,100	38,732	37,048	37,048	30,312	30,312	28,628	31,996
39	84,200	77,464	92,620	87,568	84,200	77,464	70,728	69,044	60,624	65,676	63,992	65,676	65,676
40	65,676	69,044	69,044	62,308	55,572	52,204	47,152	40,416	38,732	31,996	33,680	35,364	33,680
41	67,445	69,090	55,930	52,640	47,705	42,770	42,770	47,705	37,834	44,415	41,125	37,834	39,480
42	107,776	102,724	80,832	65,676	67,360	69,044	62,308	48,836	50,520	53,888	52,204	48,836	47,152
44	28,628	21,892	21,892	16,840	15,156	11,788	11,788	13,472	11,788	8,420	10,104	6,736	6,736
Mittel= wert	68,721	66,360	66,730	61,179	58,328	53,791	50,592	50,075	45,215	43,515	42,681	41,846	41,842

Tabelle 20 : Kontrollvermehrung ohne Wirkstoffzusatz von 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen.
Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)								4 Std., 20 Min. n.Versuchsbeginn				6 Std., 20 Min. n.Versuchsbeginn			
46	17,5	27,9	40,1	54,1	76,8	99,5	125,6	158,8	190,2	207,7	211,1	200,7	200,7	190,2	176,2	176,2	169,3
47	3,5	20,9	15,7	26,2	29,7	52,4	73,3	96,0	127,4	146,6	171,0	179,7	181,5	176,2	171,0	165,8	155,3
48	8,7	20,9	26,2	40,1	52,4	87,3	94,2	118,7	167,5	176,2	169,3	164,0	151,8	148,3	137,9	123,9	120,4
Mittel= wert	9,9	23,3	27,3	40,1	52,9	79,7	97,7	124,5	161,7	176,8	183,8	181,5	178,0	171,6	161,7	155,3	148,3

Tabelle 21 : Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase bei 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen.
Wirkstoffzusatz (200 mcg/ml) bei Versuchsbeginn. Werte auf eine Dezimalstelle gerundet.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)							3 Std., 40 Min. n.Versuchsbeginn				6 Std., 20 Min. n.Versuchsbeginn				
46	15,8	27,0	39,2	51,4	68,0	86,2	95,7	98,4	87,9	70,5	52,3	29,6	25,2	14,8	9,6	8,7	4,3
47	4,4	15,7	16,5	24,3	27,8	45,2	57,4	79,2	80,1	81,9	89,8	93,2	91,5	84,5	77,5	70,5	57,4
48	13,7	22,2	30,7	44,4	44,4	54,6	56,3	61,5	71,7	88,8	100,7	107,5	105,8	102,4	105,8	112,7	112,7
Mittel= wert	11,2	21,6	28,8	40,0	46,7	62,0	69,8	79,7	79,9	80,4	80,9	76,8	74,2	67,3	64,3	64,0	58,1

Tabelle 22 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe ↓		
46	97,232	123,600	153,264	166,448	181,280	168,096	158,208	163,152	146,672	138,432	135,136	126,896	123,600
47	44,496	60,976	88,992	110,416	123,600	136,784	146,672	145,024	141,728	135,136	131,840	125,248	117,008
48	42,848	77,456	85,696	112,064	148,320	158,208	130,192	120,304	108,768	112,064	107,120	97,232	90,640
Mittel= wert	61,525	87,344	109,317	129,643	151,067	154,363	145,024	142,827	132,389	128,544	124,699	116,459	110,416

Tabelle 23 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämme.
Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe							2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe ↓		
46	99,356	134,720	171,786	185,240	193,660	185,240	180,188	180,188	173,452	173,452	176,820	159,980	148,192
47	53,888	74,096	104,408	124,616	138,088	153,244	163,348	170,084	175,136	185,240	181,872	175,136	170,084
48	52,204	90,936	97,672	121,248	151,560	168,400	171,768	158,296	139,772	138,088	129,668	117,880	109,460
Mittel= wert	68,483	99,917	124,622	143,701	161,103	168,961	171,768	169,523	162,787	165,593	162,787	150,999	142,579

Tabelle 24 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (200 mcg/ml) auf 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe						2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe ↓			
46	85,731	100,860	109,265	90,774	73,964	53,792	35,301	23,534	13,448	10,086	11,767	3,362	13,448
47	82,369	89,093	90,774	97,498	99,179	89,093	77,326	65,559	62,197	53,792	40,344	38,663	40,344
48	42,025	62,197	63,878	73,964	95,817	104,222	112,627	109,265	100,860	105,903	100,860	95,817	92,455
Mittel= wert	70,042	84,050	87,972	87,412	89,653	82,369	75,084	66,119	58,835	56,594	50,990	45,947	48749

Tabelle 25 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (200 mcg/ml) auf 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämme.
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.				↓ Nitrofurantoin-Zugabe						2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe ↓			
46	90,504	105,940	115,644	97,208	75,420	55,308	36,872	25,140	16,760	15,084	13,408	8,380	16,760
47	82,124	87,152	88,828	93,856	92,180	83,800	72,068	67,040	55,308	50,280	40,224	33,520	31,844
48	41,900	60,336	62,012	73,744	90,504	100,560	103,912	107,264	102,236	105,588	95,532	93,856	93,856
Mittel= wert	71,509	85,476	88,828	88,269	86,035	79,889	70,951	66,481	58,101	56,984	49,721	45,252	47,487

Tabelle 26 : Ruheatmung von 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat). Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.	↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit)									5 Std. nach Versuchsbeginn ↓			
46	84,912	77,836	76,067	74,298	76,067	72,529	76,067	72,529	70,760	65,453	63,684	63,684	63,684
47	37,149	38,918	42,456	31,842	30,073	31,842	28,304	26,535	26,535	38,918	38,918	44,225	38,918
48	17,690	12,383	15,921	15,921	15,921	15,921	8,845	14,152	14,152	14,152	14,152	15,921	15,921
Mittel= wert	46,584	43,046	44,815	40,687	40,687	40,097	37,739	37,739	37,149	39,508	38,918	41,277	39,508

Tabelle 27 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung von 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat). Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe			
46	52,832	62,738	69,342	82,552	82,552	79,248	70,993	67,691	70,993	67,691	70,993	67,691	66,040
47	44,577	41,275	33,020	34,671	33,020	31,369	26,416	29,718	29,718	24,765	23,114	23,114	37,973
48	16,510	18,161	18,161	11,557	14,859	16,510	9,906	14,859	8,255	11,557	11,557	13,208	13,208
Mittel= wert	37,973	40,725	40,174	42,927	43,477	42,376	35,771	37,423	36,322	34,671	35,221	34,671	39,074

Tabelle 28 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung von 3 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen in Stickstoff-freiem Medium (Laktat).
Sauerstoff-Verbrauch in µl während 15-Minuten-Meßperioden im Warburg-Apparat.

Versuch Nr.			↓ Nitrofurantoin-Zugabe							↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe			
46	63,992	74,096	67,360	72,412	70,728	75,780	79,148	82,516	79,148	75,780	79,148	79,148	75,780
47	53,888	48,836	47,152	45,468	38,732	28,628	26,944	25,260	28,628	21,892	21,892	20,208	35,364
48	18,524	16,840	20,208	16,840	15,156	15,156	11,788	15,156	8,420	6,736	11,788	11,788	11,788
Mittel= wert	45,468	46,591	44,907	44,907	41,539	39,855	39,293	40,977	38,732	34,803	37,609	37,048	40,977

Tabelle 29 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf einen E.-coli-Stamm (Tgb.Nr.18820) nach durch p-Aminobenzoesäure (10,7 mcg/ml) aufgehobener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase (200 mcg/ml)

Kontrollvermehrung, ohne Wirkstoffzusatz

↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit) ↓ 3 Std., 20 Min. nach Versuchsbeginn

8,7	22,7	31,4	48,9	89,0	143,1	176,2	183,2	183,2	160,5	164,0	158,8	146,6	123,9	116,9	115,2

Nitrofurantoin-Wirkung allein, Wirkstoffzusatz in exponentieller Vermehrungsphase

↓ Nitrofurantoin-Zugabe ↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe

14,8	21,4	28,0	44,5	42,8	21,4	21,4	24,7	13,2	14,8	14,8	13,2	14,8	11,5	8,2	13,2

Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase, Wirkstoffzusatz bei Versuchsbeginn

↓ 1 Std. nach Versuchsbeginn (davon 40 Min. Ausgleichszeit) ↓ 4 Std., 40 Min. nach Versuchsbeginn

16,0	23,1	23,1	32,0	35,5	39,1	44,4	40,8	44,4	51,5	55,1	58,6	58,6	48,0	39,1	39,1

Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase

↓ Nitrofurantoin-Zugabe ↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe

15,1	23,5	26,9	30,3	40,3	43,7	33,6	18,4	8,4	10,1	10,1	11,8	6,7	3,4	3,4	3,4

Abbruch der Sulfadiazin-bedingten Bakteriostase durch p-Aminobenzoesäure

↓ p-Aminobenzoesäure-Zugabe ↓ 2 Std. nach p-Aminobenzoesäure-Zugabe

11,4	24,4	27,6	29,2	40,6	40,6	42,2	66,6	89,3	105,6	144,5	159,2	155,9	149,4	126,7	129,9

Nitrofurantoin-Wirkung nach aufgehobener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase

p-Aminobenzoesäure-Zugabe ↓ ↓ Nitrofurantoin-Zugabe ↓ 2 Std., 40 Min. nach Nitrofurantoin-Zugabe

12,7	23,8	28,6	31,8	39,7	41,3	36,5	46,1	25,4	20,6	22,2	17,5	14,3	12,7	6,4	14,3

Tabelle 30 : Vergleich der Nitrofurantoin-Dosierung in handelsüblichen Sulfadiazin-Nitrofurantoin-Kombinationspräparaten und reinen Nitrofurantoin-Präparaten

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung		Empfohlene Dosierung Anfang	Langzeit	Resultierende tägliche Nitrofurantoin-Dosis bei Langzeit-Therapie
Sulfa-Furadantin retard	Boehringer Mannheim	Nitrofurantoin, makrokristallin Sulfadiazin	50 mg 250 mg	3 x 2	2 x 2	200 mg
Furadantin retard	Boehringer Mannheim	Nitrofurantoin, makrokristallin	100 mg	3 x 1	2 x 1	200 mg
Sulfa-Urolong	Thiemann Lünen	Nitrofurantoin Sulfadiazin	75 mg 250 mg	2 x 2	2 x 1	150 mg
Urolong retard	Thiemann Lünen	Nitrofurantoin	75 mg	-	2 x 1	150 mg
Sulfa-Uro-Tablinen	Sanorania Berlin	Nitrofurantoin, makrokristallin Sulfadiazin	50 mg 250 mg	3 x 2	2 x 2	200 mg
Uro-Tablinen	Sanorania Berlin	Nitrofurantoin, makrokristallin	50 mg	3 x 2	1 - 3	bis 150 mg
Urospasmon sine	Heumann Nürnberg	Nitrofurantoin Sulfadiazin	50 mg 150 mg	3 x 1	2 x 1	100 mg

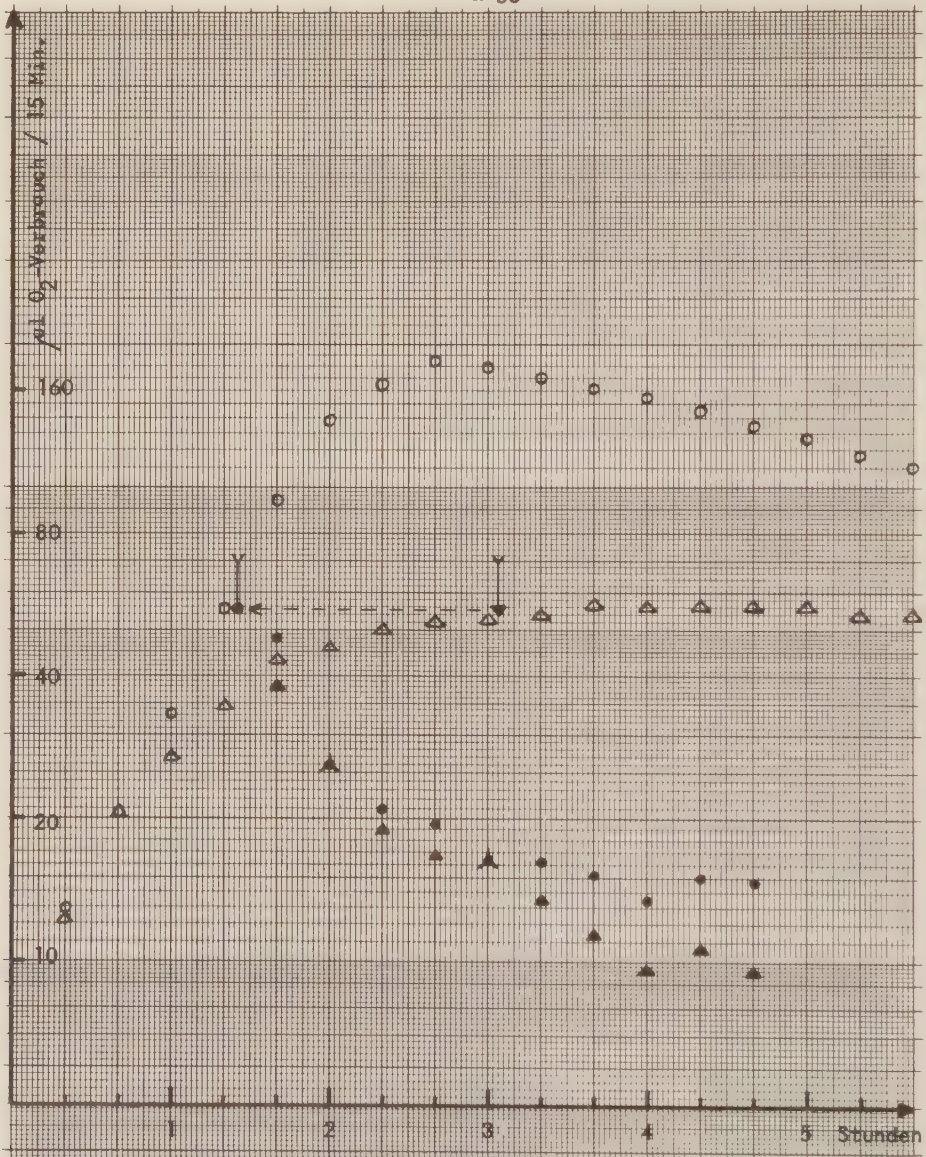

Abb. 1 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- ○ Kontrollvermehrung
- △ Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- ● Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- ▲ Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Y——● Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- Y——▲ Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- ——→ Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

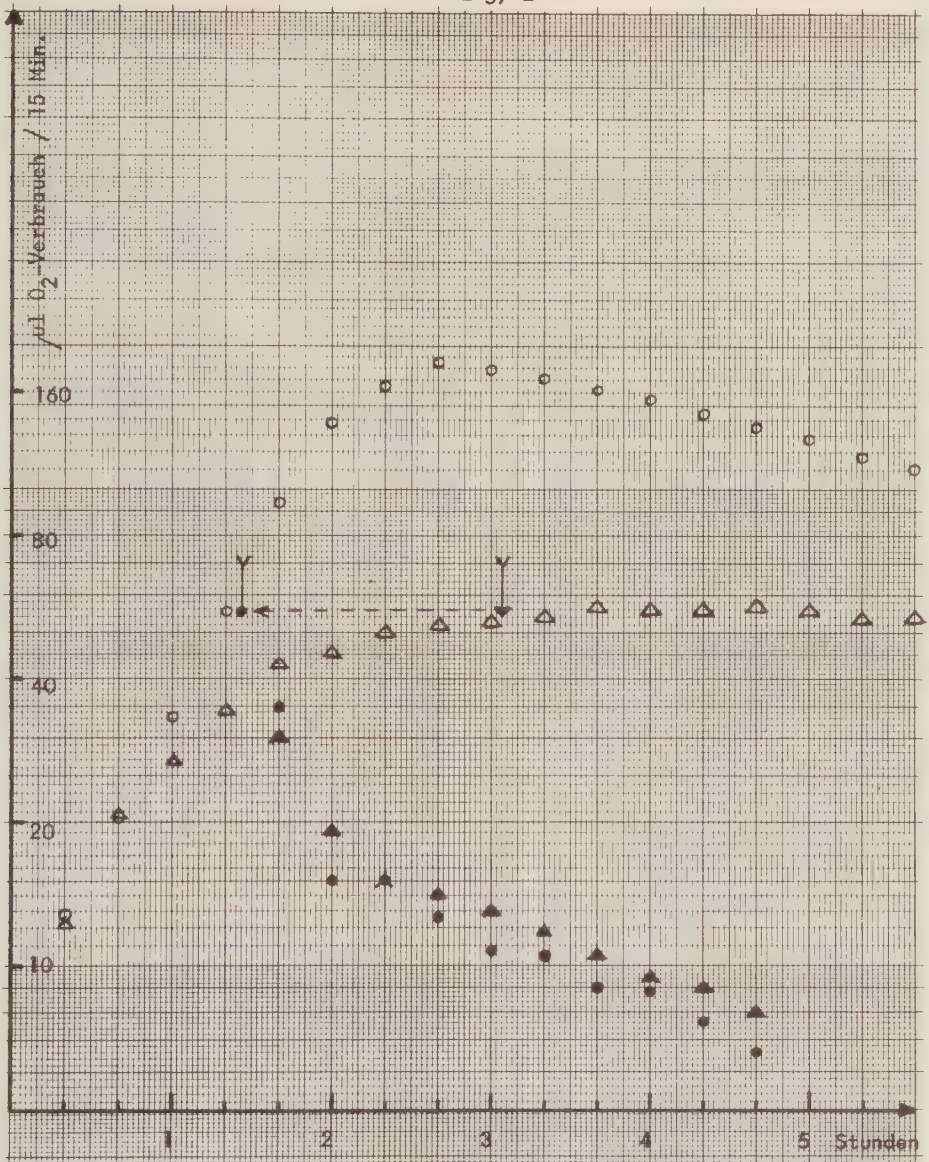

Abb. 2 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 11 Escherichia-coli-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- Kontrollvermehrung
- Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

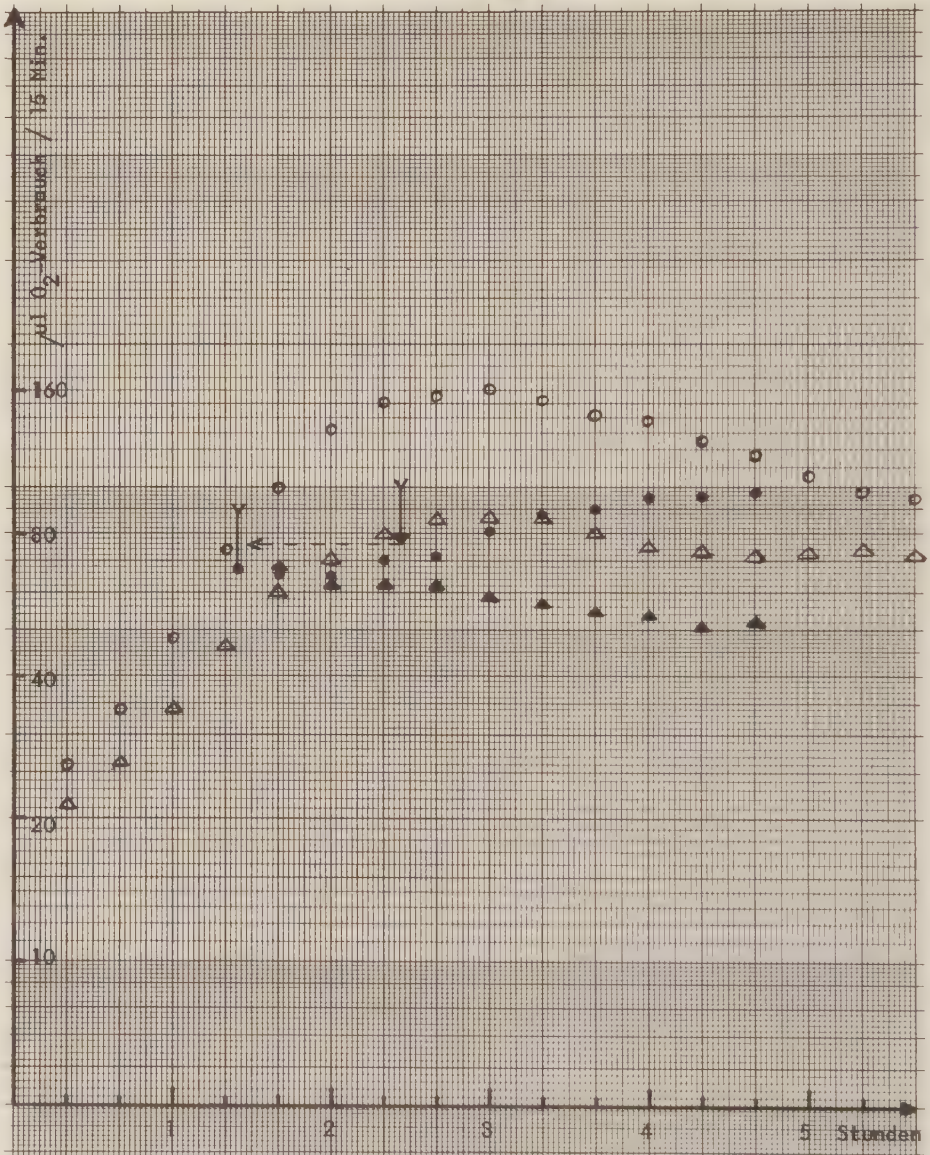

Abb. 3 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- ○ Kontrollvermehrung
- △ Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- ● Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- ▲ Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- ➤——● Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- ➤——▲ Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- – – → Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

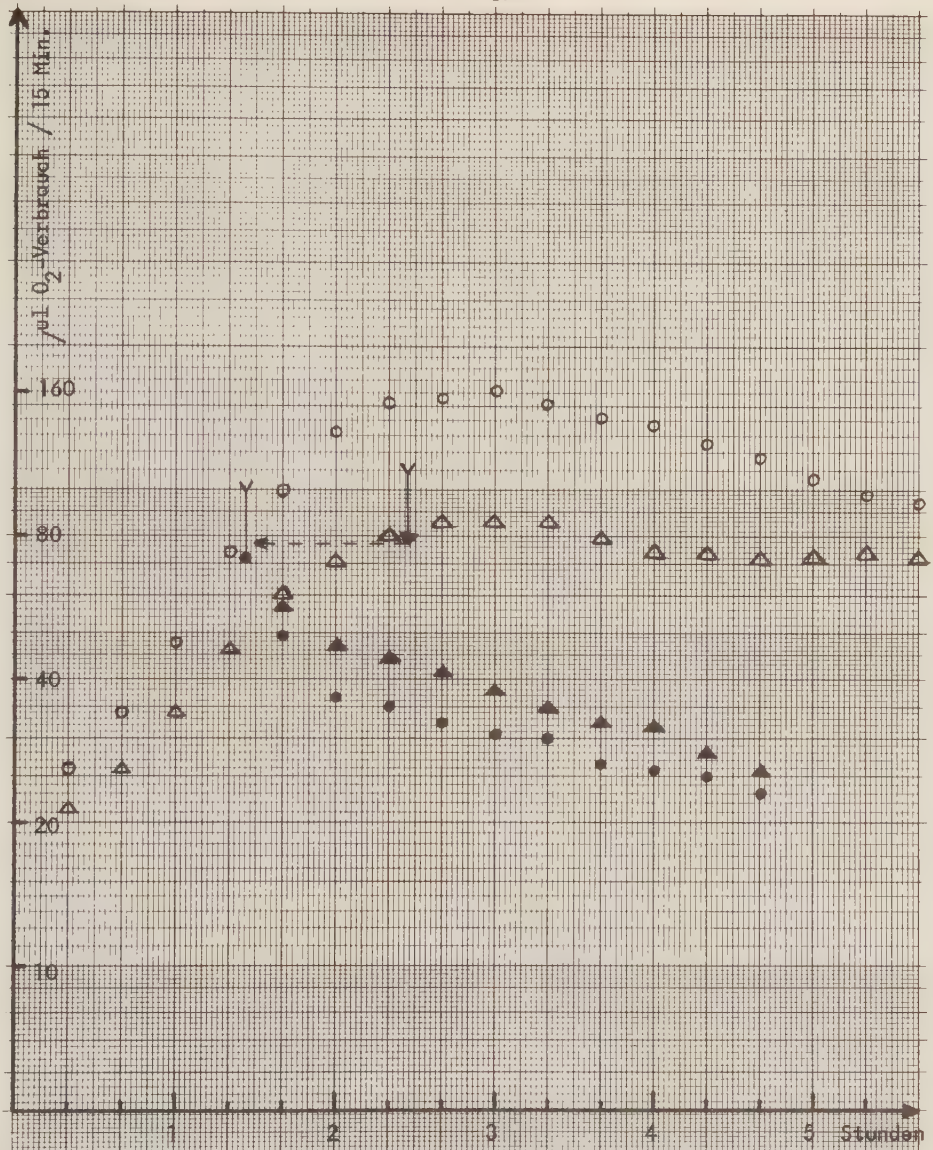

Abb. 4 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 10 Proteus-morganii-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- Kontrollvermehrung
- Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

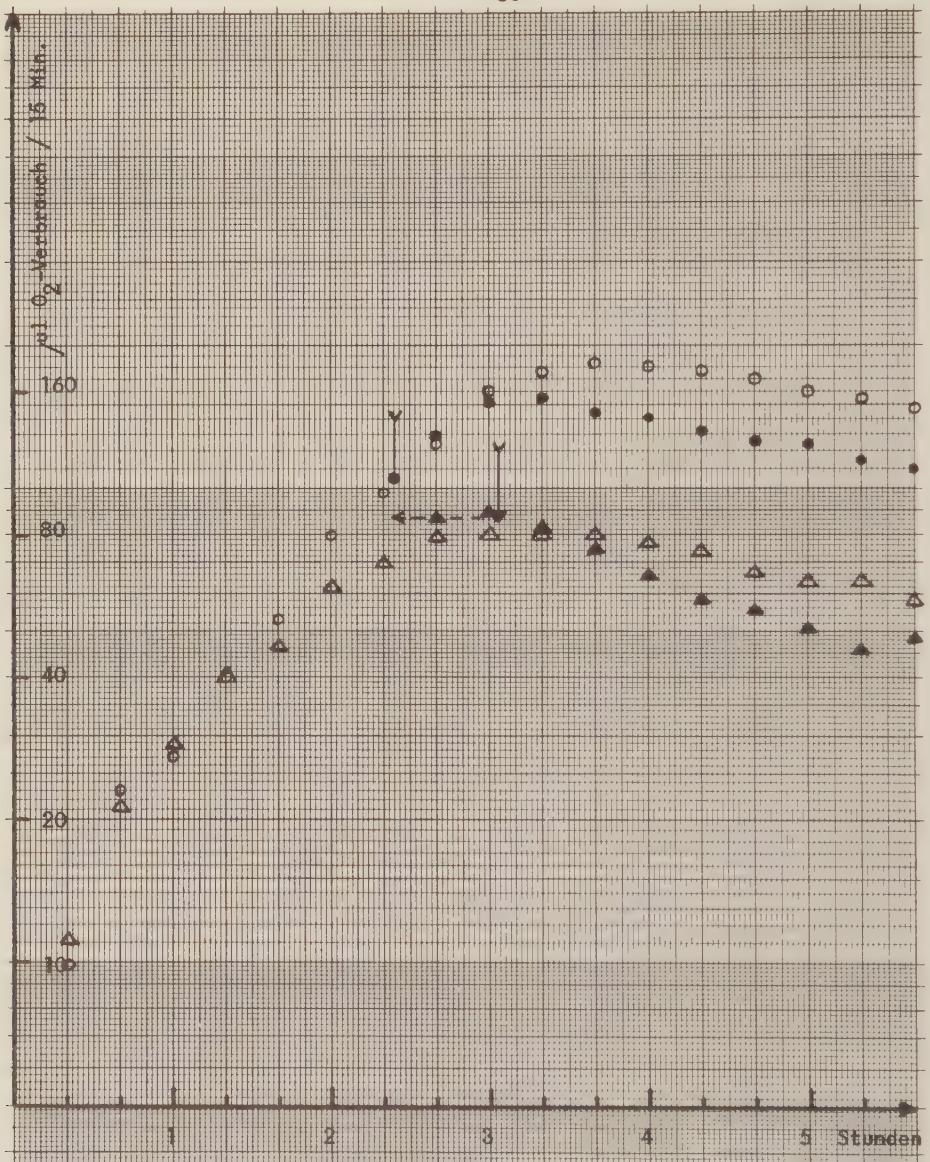

Abb. 5 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 3 Pseud.-aeruginosa-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- ○ Kontrollvermehrung
- △ Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- ● Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- ▲ Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- ⟩—● Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- ⟩—▲ Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- – – ▶ Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

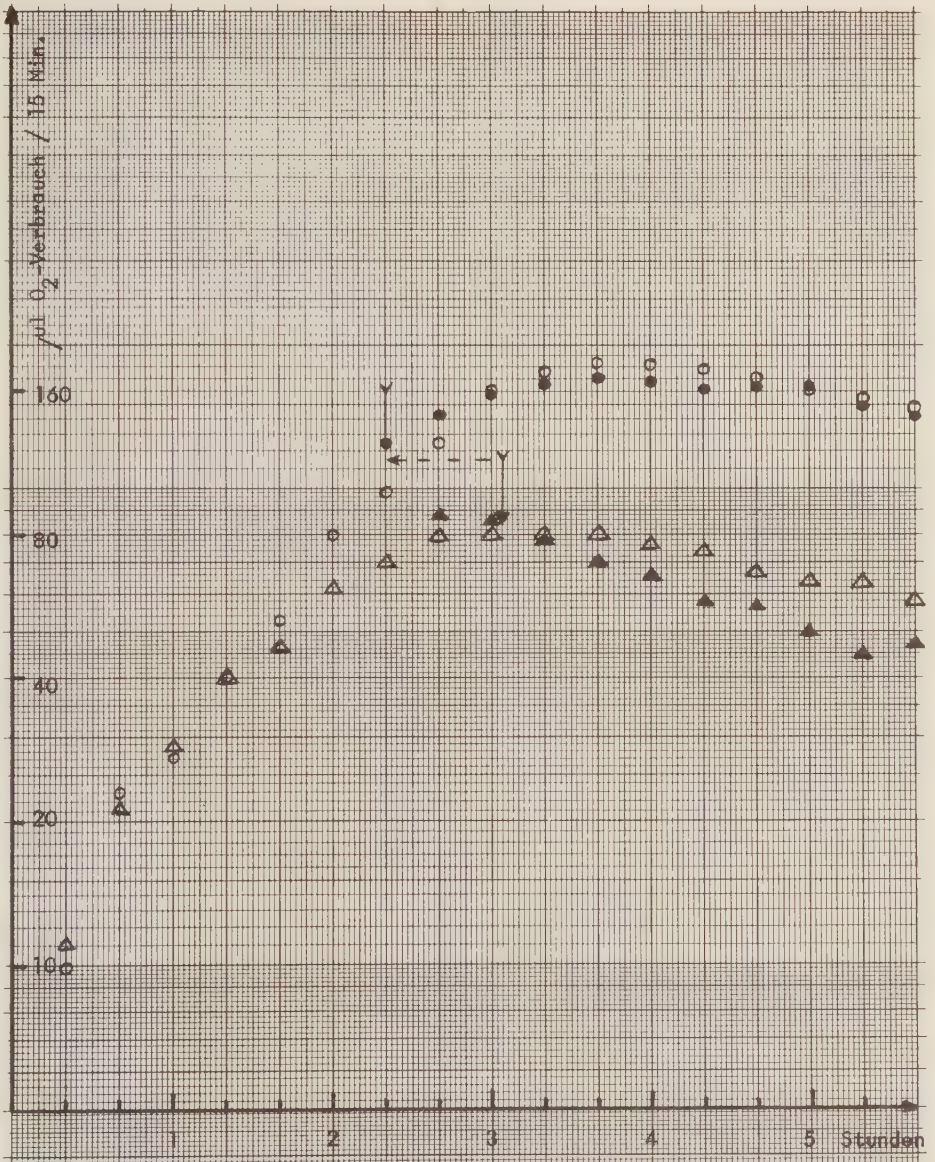

Abb. 6 : Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf 3 Pseud.-aeruginosa-Stämme in Sensitivity-Test-Broth (OXOID) im Warburg-Versuch

- ○ Kontrollvermehrung
- △ Sulfadiazin-bedingte Bakteriostase
- ● Nitrofurantoin-Wirkung in exponentieller Vermehrungsphase
- ▲ Nitrofurantoin-Wirkung während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- Y——● Nitrofurantoin-Zugabe in exponentieller Vermehrungsphase
- Y——▲ Nitrofurantoin-Zugabe während Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase
- – – → Verlegen der "Kombinationskurve" auf einheitliche Zugabezeit

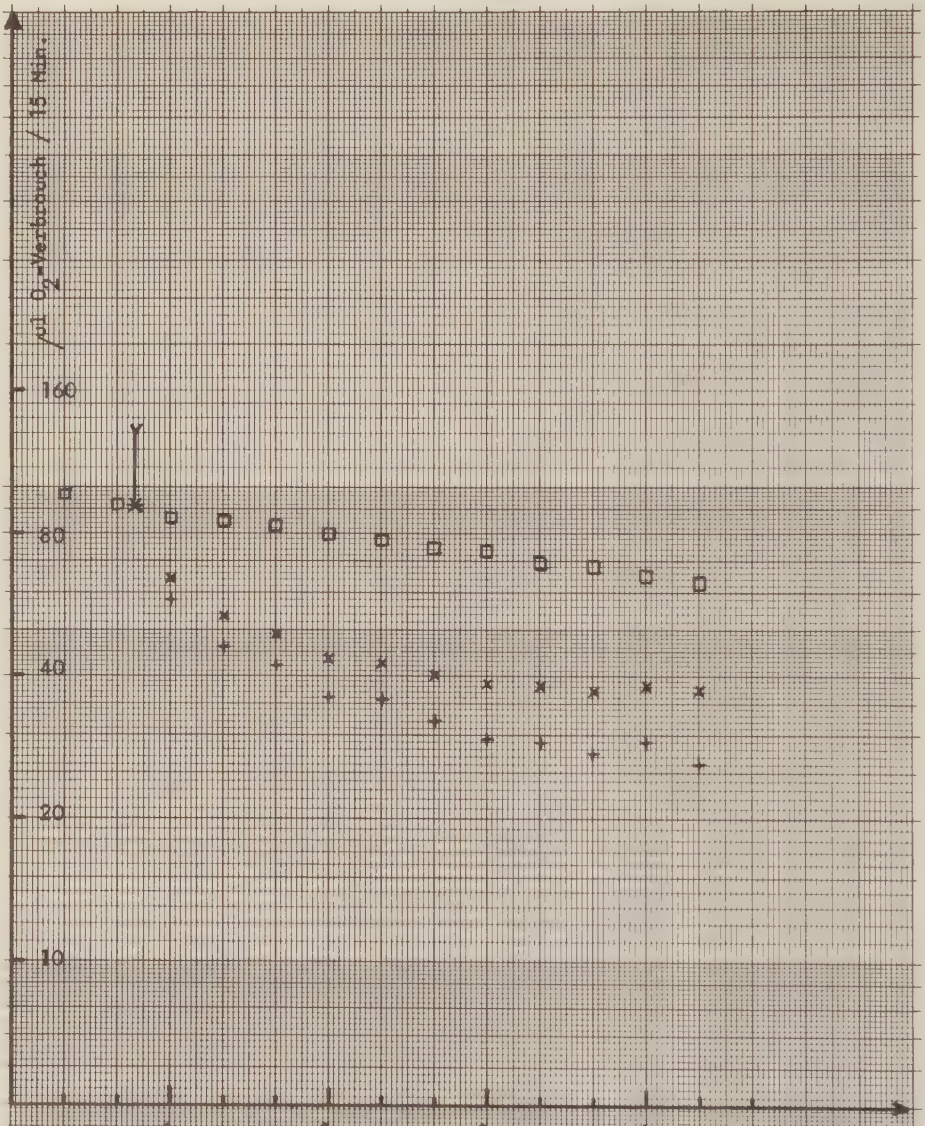

Abb. 7 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 und 200 mcg/ml) auf Escherichia coli in N-freiem Medium (Lok-cat)

□ Ruheatmung in N-freiem Medium

× Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung

+ Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung

⟶ Nitrofurantoin-Zugabe

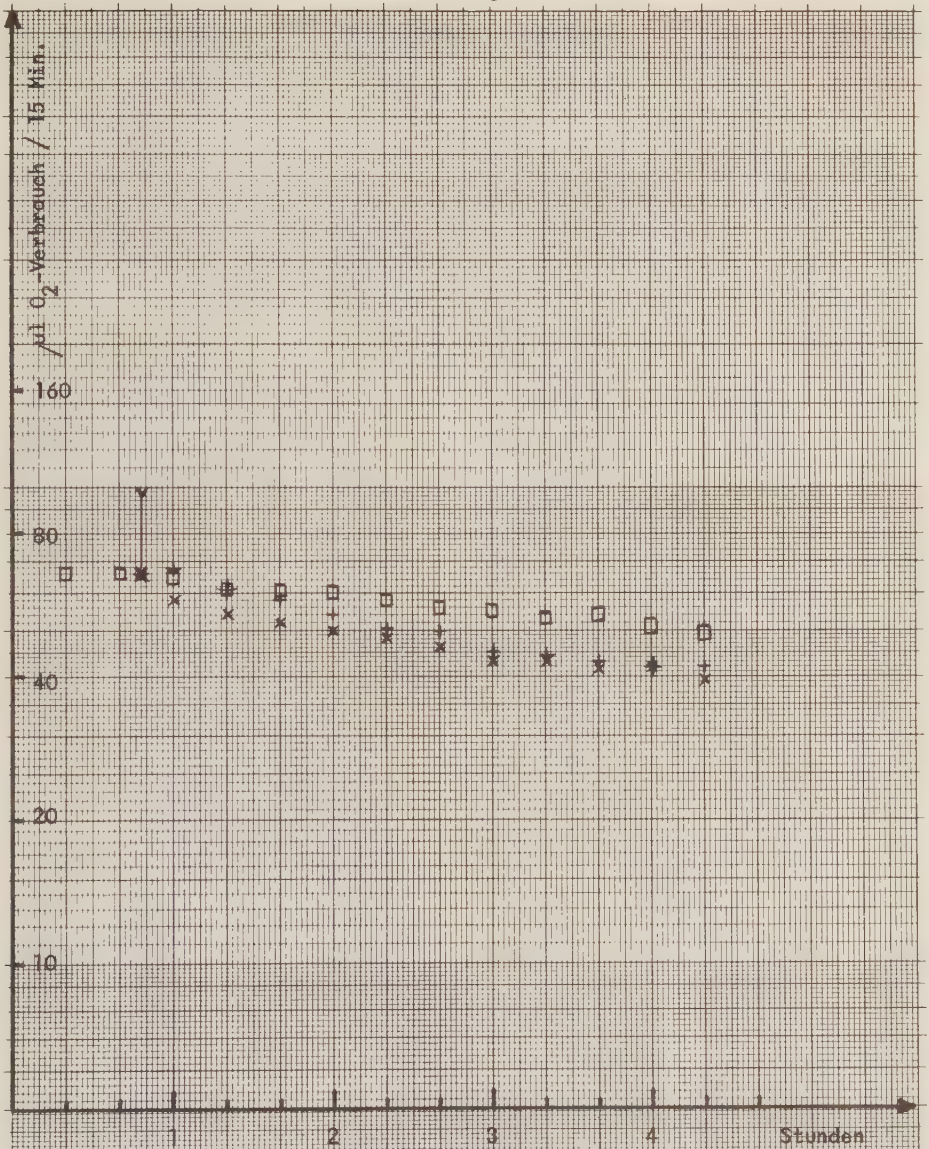

Abb. 8 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 und 200 mcg/ml) auf Proteus morganii in N-freiem Medium (Laktat)

□ Ruheatmung in N-freiem Medium

× Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung

\+ Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung

×——× Nitrofurantoin-Zugabe

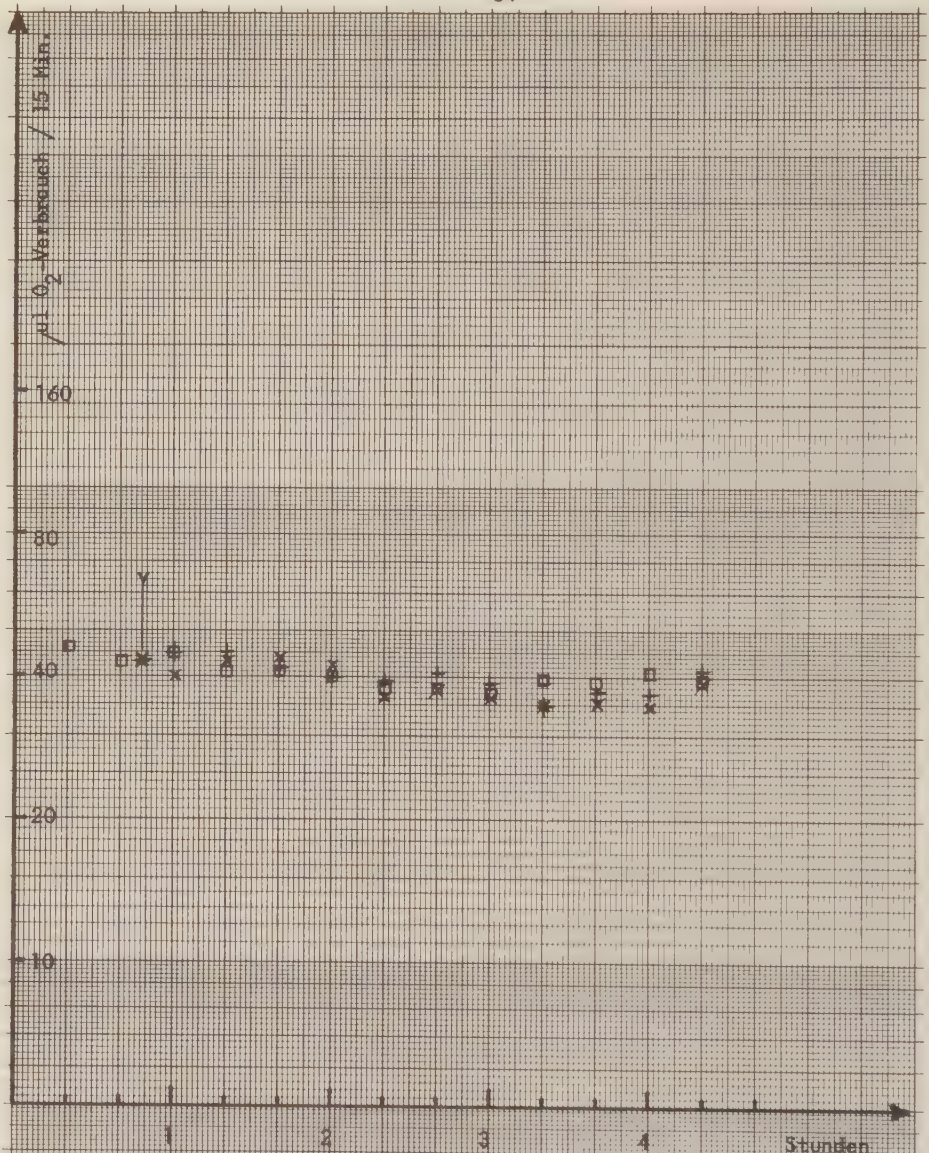

Abb. 9 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 und 200 mcg/ml) auf Pseud.aeruginosa in N-freiem Medium (Laktat)

□ Ruheatmung in N-freiem Medium

× Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf Ruheatmung

\+ Nitrofurantoin-Wirkung (200 mcg/ml) auf Ruheatmung

⟶✳ Nitrofurantoin-Zugabe

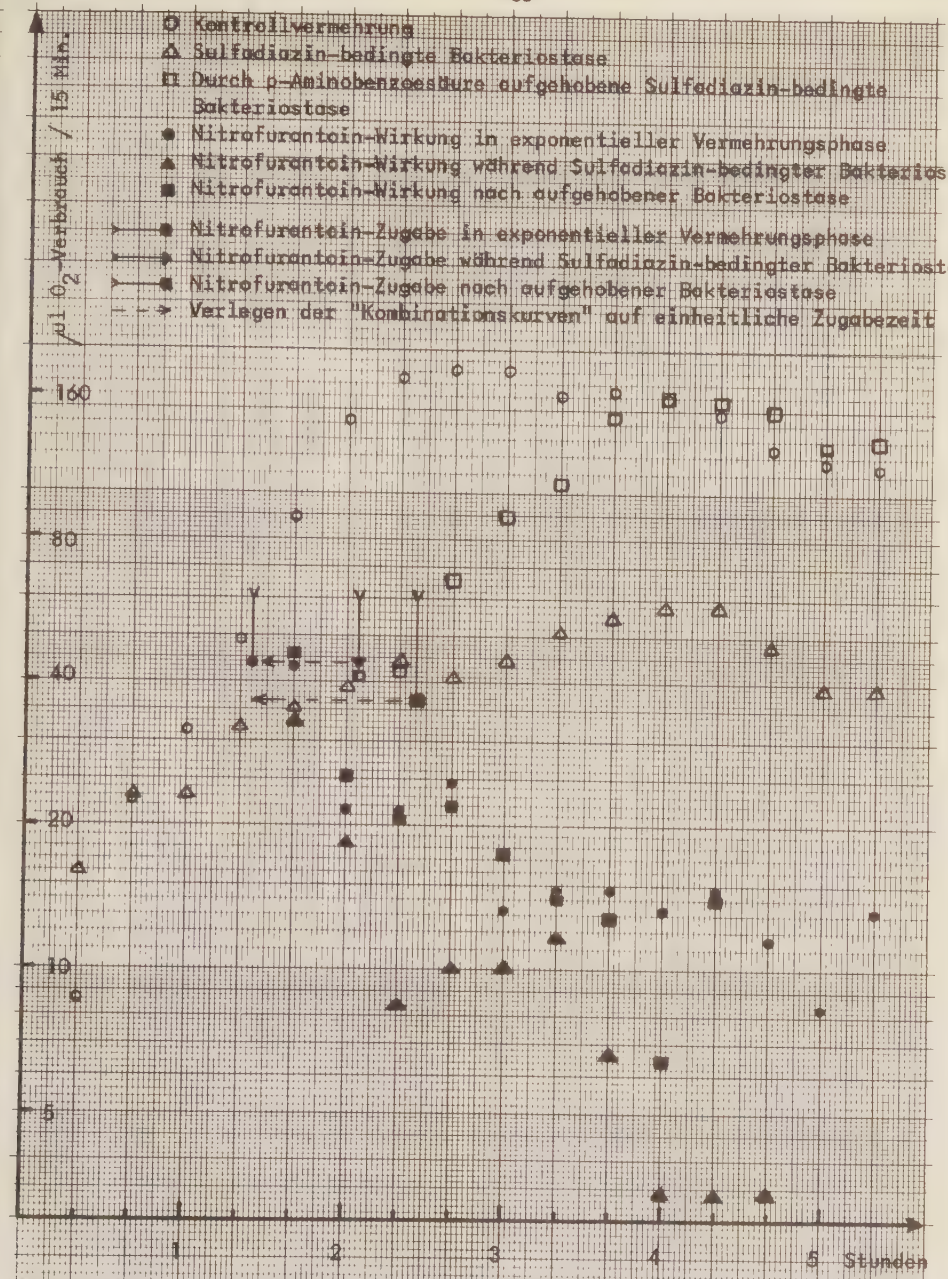

Abb. 10 : Nitrofurantoin-Wirkung (50 mcg/ml) auf 1 Escherichia-coli-Stamm nach durch p-Aminobenzoesäure aufgehobener Sulfadiazin-bedingter Bakteriostase

G. LITERATUR

1. Betzien,G. und K.Koch : Zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin in Kombination mit makrokristallinem Nitrofurantoin. Proc.of the 5th Int.Congr.of Infect.Dis., Vol.V, 63-66(1970).

2. Bigger,J.W. : Synergism and antagonism as displayed by certain antibacterial substances. Lancet 1950 II, 46-50.

3. Brühl,P., G.Gundlach, P.Bastian und W.Schellenberg : Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Nitrofurantoin bei normaler Nierenfunktion. Int.J.Clin.Pharmacol. 8, 69-84 (1973).

4. Bunge,R. und P.Klein : Grundlagen und Voraussetzungen des mikrobiologischen Tests zur Beurteilung der Sulfonamid-Therapie. Med.u.Chem. 5, 91-106 (1956).

5. Dimmling,Th. : Resistenzsituation nierenpathogener Keime gegen Harnwegschemotherapeutika. Diagnostik 4, 509-510 (1971).

6. Dimmling,Th. : Derzeitige Resistenzsituation nierenpathogener Keime gegen einige gebräuchliche Harnwegchemotherapeutika. Med.Welt 22, 761-765 (1971).

7. Gaase,A. : Behandlung von Harnweginfektionen. Neues Kombi=nationspräparat. Ärztl.Praxis 22, Nr. 5 (1970).

8. Gallien,R. und H.Schönfeld : Antibakterielle Wirksamkeit sulfonamidhaltiger Kombinationspräparate. Diagnostik 5, 427-430 (1972).

9. Grimm,H. : Untersuchungen mit Sulfadiazin, Nitrofurantoin und der Kombination beider Wirkstoffe im Reihenverdünnungs- und Agardiffusionstest. Int.J.Clin.Pharmacol. 9, 232-242 (1974).

10. Grimm,H. : Fehlermöglichkeiten bei Resistenzbestimmungen von Kombinationspräparaten, dargestellt am Beispiel Sulfa=diazin-Nitrofurantoin. Vortrag, gehalten auf der 14. Tagung der Österreich.Ges.f.Hyg.,Mikrobiol. u.Präventivmed., Wien, 2.-4.4.1974.

11. Henning,K. : Tetraplegie durch Nitrofurantoin-Medikation. Dtsch.med.Wschr. 99, 1140-1142 (1974).

12. Hirsch,J. : Die "parasitotropen" Eigenschaften der Sulfon=amide. Schweiz.med.Wschr. 73, 1470-147 (1943).

13. Jawetz,E. and J.B.Gunnison : Studies on antibiotic synergism and antagonism: A scheme of combined antibiotic action. Antibiotics and Chemother. 2, 243-248 (1952).

14. Klein,M. and S.S.Kalter : The combined action of penicillin and the sulfonamides in vitro: The nature of the reaction. J.Bact. 51, 95-105 (1946).

15. Knapp,W. und D.Jacherts : Untersuchungen über die synergistische bzw. antagonistische Wirkung kombinierter Antibiotika-Sulfonamidpräparate. Medizinische 1955, 107-109.

16. Koelle,O. : Manometrie. B.Braun Apparatebau, Melsungen.

17. Linzenmeier,G. und H.Seeliger : Zur Methodik und Bewertung von Sulfonamidresistenzbestimmungen mittels eines modifizierten Gußplattentestes bei Listeria monocytogenes. Z.Hyg. 137, 440-451 (1953).

18. National Academy of Sciences - National Research Council Division of Medical Sciences Drug Efficacy Study : Fixed combinations of antimicrobial agents. New Engl.J.Med. 280, 1149-1154 (1969).

19. Reckendorf,H.K., R.Castringius und H.Spingler : Die pharmakodynamischen Grundlagen der oralen und parenteralen Furadantin-Therapie in der Klinik. Med.Welt 14, 816-824 (1963).

20. Ritzerfeld,W. : Die manometrische Atemmessung in der medizinischen Mikrobiologie. Erg.Mikrobiol. 37, 1-58 (1963).

21. Ritzerfeld,W. : Resistenzsituation der Erreger von Harnwegsinfektionen im Jahre 1971. Dtsch.med.J. 23, 253-258 (1972).

22. Ritzerfeld,W. : The influence of enzymes on the effect of antibiotics. Proc.of the 6th Int.Congr.of Chemother., Vol.I, 445-448 (1970).

23. Ritzerfeld,W. und R.Kleining : Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung von Chloramphenicol und Nitrofurantoin unter Lysozymeinfluß. Arch.Hyg. 152, 477-481 (1968).

24. Sauer,W. und W.Vömel : Zur Wirkung von Nitrofurantoin und Sulfadiazin in vitro und in vivo. Proc.of the 5th Int.Congr. of Infect.Dis., Vol.V, 23-44 (1970).

25. Schoog,M. : Untersuchungen zum Wirkungsablauf von Nitrofuran-Derivaten. Arzneim.-Forsch. 6, 450-454 (1956).

26. Schoog,M. : Mikrobiologische Untersuchungen zum Wirkungsablauf des Xanthocillins. Zugleich ein Beitrag zur Analyse chemotherapeutischer Kombinationseffekte. Arzneim.-Forsch. 6, 550-565 (1956).

27. Schwartländer,D. und H.G.Eulenhöfer : Experimentelle Untersuchungen zur Ausscheidung von Nitrofurantoin im Harn gesunder Versuchspersonen. Arzneim.-Forsch. 22, 877-881 (1972).

28. Spitzy,K.H., H.Radl und W.Vömel (Editors) : Makrokristallines Nitrofurantoin und Sulfadiazin. Proc.of the 5th Int.Congr. of Infect.Dis., Vol.V (1970).

29. Tiesler,E. : Die Empfindlichkeit von Pseudomonas gegen Nitrofurantoin, Sulfonamid und deren Kombination im Agar-Diffusionstest. Therap.Gegenw. 109, 1291-1292 (1970).

30. Vömel,W. und H.Spingler : Experimentelle Untersuchungen mit neuen Furadantin-Formen. Urologe 2, 1-7 (1963).

31. Waisbren,B.A. and W.Crowley : Nitrofurantoin. Clinical and laboratory evaluation. Arch.intern.Med. 95, 653-661 (1955).

32. Walter,A.M. und L.Heilmeyer : Antibiotikafibel. 3.Aufl. Stuttgart: Thieme 1969.

33. Zipf,H.F. und Th.Halbeisen : Bakteriostatische und bakterizide Kombinationswirkungen verschiedener Antibiotika in vitro. Arzneim.-Forsch. 4, 463-467 (1954).

34. Zwart Voorspuij,A.J. and C.A.G.Nass : Some aspects of the notions additivity, synergism and antagonism in the simultaneous activity of two antibacterial agents in vitro. Arch.int.pharmacodyn. 109, 211-228 (1957).

35. Zwart Voorspuij,A.J. and L.H.Bokma : The simultaneous action of two or more antibacterial agents. The action of the combination nitrofurantoin-chloramphenicol-erythromycin on Proteus vulgaris. Antibiotics and Chemother. 9, 27-37 (1959).

Meinen herzlichsten Dank möchte ich Herrn Professor Dr.med. R.-E. Bader für die Überlassung des Themas sowie Herrn Priv.Doz. Dr.med. U.Ullmann für seine Betreuung der Dissertation aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 9.8.1935 wurde ich, Gisela Grimm, geb. Wellmann, als Tochter des Bergingenieurs Ludwig Wellmann und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Schiffler, in Grünberg in Schlesien geboren.

1942-1950 : Grundschulbesuch in Welzow (DDR).

1950-1954 : Oberschulbesuch in Welzow.

1954 : Abitur in Welzow. Ablehnung der Bewerbung zum Medizin-Studium in der DDR.

1956 : Chemielaborantin-Abschlußprüfung in Senftenberg (DDR). Erneute Ablehnung eines Studienplatzes für Medizin.

1956-1957 : Studium an der Fachschule für Chemie in Ost-Berlin.

März 1957 : Verlassen der DDR. In West-Berlin Prüfung zur Anerkennung des Reife=zeugnisses der sowjetischen Besatzungszone.

Mai 1957 : Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität in West-Berlin.

Sept.1957 : Heirat mit stud.med. Heinz Grimm.

1958 : Geburt unseres 1. Kindes.

1959 : Geburt unseres 2. Kindes.

1960 : Physikum an der Freien Universität Berlin.

Ab Sommer-Semester 1962 : Medizin-Studium an der Universität Münster.

30.1.1964 : Medizinisches Staatsexamen in Münster / Westf.

1.3.1964 bis 28.2.1966 : Medizinal-Assistenz am Städtischen Krankenhaus Schwenningen / Neckar.

Seit der Approbation ca. 2 Jahre Kliniktätigkeit, jährlich ca. 12 Wochen Landarztpraxis-Vertretung sowie arbeitsamts=ärztliche Gutachter-Tätigkeit.